

**Reaktionen des Indazols und
aromatischer Azomethin-imine**

Klaus Bast

1962.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Reaktionen des Indazols
und aromatischer Azomethin-imine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Klaus Bast

aus

Kaiserslautern

1962



Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 2.8.FEB. 1962

Druck: Steinbauer u. Rau, München 2

Meinem lieben Vater

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von Oktober 1958 bis Oktober 1961 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen

danke ich herzlich für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die mir jederzeit erwiesene Hilfe und Förderung.

Herrn Dr. R. Grashey bin ich für zahlreiche Ratschläge und Anregungen sehr verbunden.

Für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich Fr. S. Scholz, Fr. M. Schwarz, Herrn H. Schulz und Herrn G. Wandinger, für die Aufnahme der Spektren Fr. I. Wimmer, Fr. N. Ott, Fr. E. Grosche, Fr. H. Leitemann und Herrn H. Huber.

Inhaltsverzeichnis

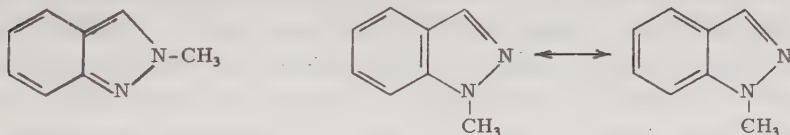
	Seite
I. Problemstellung	1
II. Strukturprobleme in der Indazolreihe	3
A. Zur Darstellung von Indazol und seinen Abkömmlingen	3
1. Indazol und 6-Methyl-indazol	3
2. 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol	4
3. 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol	4
4. 1- und 2-Methyl-3-methoxy-indazol	5
5. 3-Amino-2-methyl-indazol	6
6. 2-Benzyl-indazol-aldehyd-(3)	7
B. Physikalische Eigenschaften der 1- und 2-methylierten Indazole . .	7
III. Tricyclochinazolin	18
A. Zur Darstellung aus Indazol oder o-Amino-benzonitril	18
1. Synthesemöglichkeiten und Darstellung in größeren Ansätzen .	18
2. Katalysatoren der Tricyclochinazolin-Bildung	20
B. Der Chemismus der Tricyclochinazolin-Bildung	21
1. o-Amino-benzonitril als Zwischenstufe	21
2. 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin als Zwischenstufe . .	23
C. Substituierte Tricyclochinazoline	26
IV. 1,3-Dipolare Additionen aromatischer Azomethinimine	27
A. 1,3-Dipolare Additionen in der Indazolreihe	27
B. Darstellung von N-Anilino-isochinoliniumbromid, sowie der p-Chlor- und p-Nitro-Derivate und der freien Imine	28
C. Addukte an Isochinolin-arylimine	31
1. Phenylisocyanat	32
2. Phenylsenföl	34
3. Acenaphthylen	34
4. 1,4-Naphthochinon	35
5. Maleinsäuredimethylester	36
6. Fumarsäuredimethylester	37
7. Acrylnitril	38
8. Maleinsäureanhydrid	38
9. Phenylpropioisäureäthylester	39
10. Acetylendicarbonsäuredimethylester	42

	Seite
V. Experimenteller Teil	45
A. Synthesen substituierter Indazole	45
1. Indazol	45
2. 6-Methyl-indazol	47
3. 2-Methyl-indazol	47
4. 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol	48
5. 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol aus 1- und 2-Methyl-5-nitro indazol	48
6. 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol aus 5-Chlor-indazol	50
7. 1- und 2-Methyl-3-methoxy-indazol	51
8. 3-Amino-2-methyl-indazol	55
9. 2-Benzyl-indazol-aldehyd-(3)	55
B. Die Bestimmung der Dipolmomente	56
C. Die Bestimmung der Basizitätskonstanten	59
D. Tricyclochinazolin	61
1. Zur Darstellung von Tricyclochinazolin	61
2. Katalysatoren der Tricyclochinazolin-Bildung	62
3. o-Amino-benzonitril als Zwischenstufe	65
4. 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin als Zwischenstufe	66
5. Substituierte Tricyclochinazoline	70
a) 2,7,12-Trimethyl-tricyclochinazolin	70
b) 3,8,13-Trichlor-tricyclochinazolin	71
E. 1,3-Dipolare Additionen aromatischer Azomethinimine	71
1. 2-Methyl-indazol und 2-Benzyl-indazol	71
2. Darstellung der N-Arylamino-isochinoliniumsalze	75
3. 1,3-Additionen des Isochinolin-phenylimins	78
a) Phenylisocyanat	78
b) Phenylsenföl	79
c) Acenaphthylen	80
d) 1,4-Naphthochinon	81
e) Fumarsäuredimethylester	81
f) Maleinsäureanhydrid	82
g) Phenylpropiolsäureäthylester	83
h) Acetylendicarbonsäuredimethylester	84

	Seite
4. 1,3-Additionen des Isochinolin-(p-chlorphenyl)-imins	85
a) Phenylisocyanat	85
b) Phenylsenfö1	85
c) Acenaphthylen	86
d) Maleinsäuredimethylester	87
e) Fumarsäuredimethylester	87
f) Acrylnitril	88
5. 1,3-Additionen des Isochinolin-(p-nitrophenyl)-imins	89
a) Das freie Imin	89
b) Imin und Phenylpropionsäureäthylester	89
Literaturverzeichnis	90

I. Problemstellung

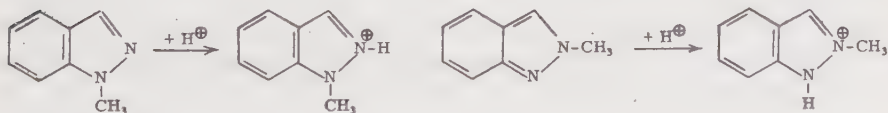
Die Substitution des Indazols in 1- bzw. 2-Stellung beeinflusst die Elektronenverteilung im Molekül in charakteristischer Weise. Der hauptsächliche Unterschied besteht darin, daß für das 2-Methyl-indazol nur noch eine neutrale Grenzformel angegeben werden kann, während beim 1-Methyl-indazol im Benzolkern noch beide Kekulé-Strukturen möglich sind.



Dementsprechend sollten dipolare Grenzformeln beim 2-Methyl-indazol stärker ins Gewicht fallen als beim 1-Methyl-indazol.

Um diese Probleme näher zu beleuchten, erschien es angezeigt, die Dipolmomente von 1- und 2-Methyl-indazol sowie deren 5-Nitro- und 5-Chlor-Abkömmlingen zu messen; die Chlorverbindungen waren unbekannt. Weiterhin sollten die Dipolmomente von 1- und 2-Methyl-indazol mit einem Substituenten erster Ordnung in 3-Stellung bestimmt werden. Die Methoxy- bzw. die Dimethylaminogruppe wurden als geeignete Substituenten in Betracht gezogen.

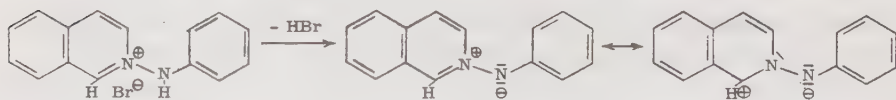
Das Protonaddukt von 1- und 2-Methyl-indazol hat bei vertauschten Substituenten die gleiche Elektronenkonfiguration. Da vermutlich das o-chinoide 2-Methyl-Isomere energetisch höher liegt als das 1-Methyl-indazol mit seiner intakten Benzolmesomerie, sollte ersteres stärker basisch sein. Für die Messung der Basizitätskonstanten des 1- und 2-Methyl-indazols und ihrer Substitutionsprodukte schien das potentiometrische Verfahren mit Perchlorsäure in Eisessig besonders geeignet.



Die Aufklärung des Chemismus der Tricyclochinazolin-Bildung (1), die Herstellung substituierter Tricyclochinazoline sowie die Darstellung von Tricyclochinazolin in größeren Ansätzen waren weitere Arbeitsziele. Der Chemismus der Tricyclochinazolin-Bildung war zu Beginn der Arbeit ein völlig offenes Problem. Unter anderem galt es zu entscheiden, ob die Synthese aus Indazol über o-Aminobenzonitril verläuft, oder ob bei der Darstellung aus o-Amino-benzonitril umgekehrt Indazol als Zwischenstufe auftritt.

Eine weitere Fragestellung lag in der Verallgemeinerbarkeit der von R. Huisgen u. F. Wimmer (1) aufgefundenen Reaktion von 2-Methyl-indazol mit Maleinsäureanhydrid, die sich als 1,3-Dipolare Addition auffassen läßt. Statt Maleinsäureanhydrid sollten andere Verbindungen mit polarisierbaren Mehrfachbindungen eingesetzt werden; ebenso schien die Variation der Indazolkomponente erfolgversprechend. So sollte die Methylgruppe des 2-Methyl-indazols durch die elektronensaugende Benzylgruppe ersetzt werden; außerdem war der Einfluß von Substituenten erster oder zweiter Ordnung in 5-Stellung des 2-Methyl-indazols auf die Reaktionsfähigkeit der Indazolverbindung zu prüfen.

Als 1,3-Dipol ist das 2-Methyl-indazol ein aromatisches Azomethin-imin. Im Laufe der Arbeit wurden noch andere Azomethin-imine zum Vergleich herangezogen, nämlich solche, bei denen nur die C=N-Bindung Teilstück eines aromatischen Systems ist. Es handelt sich um das aus Salzen vom Typ des N-Anilinoisochinoliniumbromids durch HBr-Abspaltung erhältliche Imin:



Im Zuge der 1,3-Dipolaren Addition muß hier die Aromatizität des N-haltigen Sechsrings geopfert werden. Der Zugang zu den beschriebenen Isochinolinium-Salzen sollte zweckmäßig durch Dehydrierung der bekannten 3,4-Dihydroverbindungen gesucht werden. R. Grashey (2) entdeckte eine solche Reaktion, als er versuchte, Nitrosobenzol an N-(p-Nitranilino)-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid zu addieren. Der Ausbau dieser Bildungsweise zu einem präparativen Verfahren sowie Ersatz des Nitrosobenzols durch einfachere Oxydationsmittel waren anzustreben. Endlich galt es, das Verhalten dieser Imine in der Dipolaren 1,3-Addition zu erkunden.

II. Strukturprobleme in der Indazolreihe

A. Zur Synthese von Indazol und seinen Abkömmlingen

1. Indazol und 6-Methyl-indazol

Bei der Indazol-Synthese von R. Huisgen u. H. Nakaten (3) sollte die Stufe der Nitrosierung des Acet-o-toluidids verbessert werden. Die nitrosen Gase wurden durch Eintropfen von konz. Schwefelsäure mit einem Gehalt von 3% konz. Salpetersäure in eine mit Natriumnitrit beschickte Saugflasche erzeugt. Dabei tritt in der Regel ein Verkrusten des Natriumnitrits mit Natriumhydrogensulfat auf. Die Analyse lehrte, daß das so entwickelte Gas nur 18,5% N_2O_3 neben NO enthält. Das erstere ist jedoch gemäß



das bei der Nitrosierung wirksame Agens. Ein geringer Überschuß von NO ist als Schutz wünschenswert, um Oxydationen und Nitrierungen durch überschüssiges NO_2 zu vermeiden. Nach meinen Erfahrungen ist es zweckmäßiger, nur mit Salpetersäure zu arbeiten. Da konzentrierte Salpetersäure, also die 68proz. wäßrige Säure, mit Natriumnitrit ein Gas liefert, das nur 13 Vol-% N_2O_3 enthält, verwandte ich Salpetersäure höherer Dichte. Mit Salpetersäure wird auch das Verbacken des Natriumnitrits weitgehend verhindert. Gasanalysen zeigen die Abhängigkeit des N_2O_3 -Gehalts der nitrosen Gase von der Konzentration der Salpetersäure:

68% HNO_3 ,	D 1.40	13 Vol-% N_2O_3		
75% "	D 1.43	28	"	"
80% "	D 1.45	41	"	"
86% "	D 1.47	78	"	"

Salpetersäure der Dichte 1.47 gestattet somit ein bequemes Arbeiten und gute Nutzung des Natriumnitrits. 90 g o-Toluidin liefern letztlich 52-58 g reinen Indazols, 52-58% d. Th. entsprechend.

Die analoge Synthese von 6-Methyl-indazol stößt zunächst auf Schwierigkeiten. Das N-Acetylderivat des p-Xylidins ist in Eisessig/Essigsäureanhydrid wesentlich schwerer löslich als Acet-o-toluidid. Da häufig das verwendete p-Xylidin nicht ganz isomerenfrei zur Verfügung steht, empfiehlt es sich, von umkri-

stallisiertem Acetylderivat auszugehen. Das beschriebene Verfahren liefert 25% d. Th. reines 6-Methyl-indazol. In der Literatur wird die Darstellung von 6-Methyl-indazol bei K. v. Auwers (4) ohne Ausbeutengabe kurz erwähnt.

2. 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol

5-Nitro-indazol wird nach H. D. Porter u. W. D. Petersen (5) hergestellt. Durch Rückflußkochen in Methyljodid ist das nur noch schwach basische 5-Nitro-indazol nicht mehr zu methylieren. Durch Erhitzen mit Methyljodid auf 120° im Rohr werden nur dunkle Harze erhalten. K. Fries (6) methyliert 5-Nitro-indazol mit Dimethylsulfat im alkalischen Medium. Die Trennung des Gemisches von 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol wird durch fraktioniertes Kristallisieren aus Methanol erreicht. Das 1-Methyl-5-nitro-indazol ist schwerer löslich und kristallisiert in derben Spießen vom Schmp. 163-164°; K. Fries (6) beschrieb die hellgelbe Verbindung als rot. Die verfilzten gelben Nadeln des 2-Methyl-Derivates schmelzen bei 132-133°. Eine wesentlich schnellere Trennung der Isomeren erzielte ich auf folgende Weise: Zunächst wird das Gemisch in heißem Alkohol gelöst und das schwerer lösliche 1-Methyl-5-nitro-indazol durch vorsichtiges Auskristallisieren abgetrennt. Aus den Mutterlaugen wird das 2-Methyl-5-nitro-indazol als Pikrat gefällt und aus diesem wieder freigesetzt. Nach diesem Verfahren wurden 24% 1-Methyl-5-nitro-indazol und 29% 2-Methyl-5-nitro-indazol aus dem rohen Isomerengemisch isoliert.

3. 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol

Die beste Methode besteht in der Reduktion von 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol zu den Aminoverbindungen und deren Überführung in die Chlorderivate nach Sandmeyer. Die Reduktion mit Wasserstoff und Raney-Nickel liefert 85% d. Th. 1-Methyl- und 79% d. Th. 2-Methyl-5-amino-indazol. Das 1-Methyl-5-amino-indazol zeigt einen Schmp. 152-153°; K. Fries (6) gab für ein Präparat, das aus der Nitroverbindung mit Ferrohydroxid bereitet wurde, den Schmp. 105° an. Die Sandmeyer-Reaktion ergibt die isomeren Methyl-5-chlor-indazole zu jeweils 45% d. Th.

Ferner gelangt man durch Methylierung von 5-Chlor-indazol zu den N-Methyl-Verbindungen.

5-Chlor-indazol selbst ist aus Indazol über 1-Acetyl-indazol und 1-Acetyl-5-chlor-indazol durch Verseifen des letzteren zu gewinnen. Diese Darstellungsweise nach K. v. Auwers (7) gibt jedoch nur geringe Ausbeuten, da die Chlorie-

rung des 1-Acetyl-indazols lediglich 20% des gesuchten 1-Acetyl-5-chlor-indazols liefert.

K. v. Auwers (4) reduzierte 5-Nitro-indazol mit Eisen(II)sulfat und wäßrigem Ammoniak zu 64% d. Th. 5-Amino-indazol. Ich ersetzte diese unbequeme Reduktion durch die katalytische Hydrierung von 5-Nitro-indazol mit Raney-Nickel als Katalysator in Essigester, die 70% d. Th. reines 5-Amino-indazol liefert. Dieses ist durch Sandmeyer-Reaktion in 40% d. Th. 5-Chlor-indazol überzuführen. Dessen Methylierung durch 40stdg. Rückflußkochen mit Methyljodid liefert nur Ausgangsmaterial zurück; im Bombenrohr bei 120° entstehen 31% 2-Methyl-5-chlor-indazol und ein Festkörper - wahrscheinlich 1,2-Dimethyl-5-chlor-indazoliumjodid -, dessen Pyrolyse bei 200° 19% d. Th. 1-Methyl-5-chlor-indazol liefert. Das primär gebildete 2-Methyl-5-chlor-indazoliumjodid spaltet also teilweise Jodwasserstoff ab und lagert wieder Methyljodid zum 1,2-Dimethyl-5-chlor-indazoliumjodid an.

Die Methylierung mit Dimethylsulfat im alkalischen Medium ergibt ein Isomeren-gemisch, durch dessen Destillation lediglich kleine Spitzenfraktionen von 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol erhalten werden.

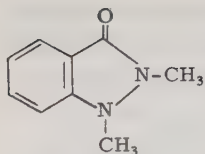
4. 1- und 2-Methyl-3-methoxy-indazol

a) 1-Methyl-3-methoxy-indazol

Ein Dimethyl-indazolon wird von H. Milrath (8) kurz erwähnt. Es soll sich bei der Reaktion zwischen molaren Mengen Indazolon und Dimethylsulfat in alkalischem Medium als nicht näher untersuchtes Nebenprodukt in Öltröpfchen abscheiden.

Die Methylierung des Indazolons mit 2 Äquivalenten Dimethylsulfat ergibt ein farbloses Öl, das durch Destillation in 2 Fraktionen getrennt werden kann. Der erste, alkali-unlösliche Anteil (13% d. Th., Sdp. 100°/2-3 Torr, Schmp. 19-20°) zeigt die Analysenwerte eines Dimethyl-indazolons; im IR-Spektrum ist die Carbonyl-bande des Indazolons nicht mehr zu sehen. L. J. Bellamy (9) gibt für die Aryl-alkyläther zwei starke Banden zwischen 7,85 und 8,10 μ bzw. 8,65 und 9,45 μ an. Das Spektrum zeigt zwei starke Banden bei 8,05 μ und 9,20 μ . Man darf die Verbindung wohl als N-Methyl-3-methoxy-indazol ansprechen. Um die Stellung der N-Methylgruppe festzulegen, bietet sich die Ätherspaltung mit konz. Salzsäure an, die zu 93% 1-Methyl-indazolon führt.

Die zweite Fraktion (46% d. Th., Sdp. 156-158°/2-3 Torr) kristallisiert ebenfalls und ist nicht nur löslich in Benzol und Methylenchlorid, sondern auch in



Wasser. Das IR-Spektrum zeigt eine breite Carbonylschwingung bei 6.0μ ; der Verbindung sei deshalb die Formel eines 1,2-Dimethyl-indazolinon-(3) zugeschrieben.

b) 2-Methyl-3-methoxy-indazol

Aus dem durch Methylierung von Indazolon mit Dimethylsulfat erhaltenen Stoffgemisch konnte dieses Isomere aufgrund der Schwerlöslichkeit seines Pikrats isoliert werden. Wie bei allen 1- und 2-Methyl-indazol-Isomerenpaaren bildet auch im Fall des 3-Methoxy-Derivats der in 1-Stellung substituierte Körper das leichter lösliche Pikrat. Während das 1-Methyl-3-methoxy-indazol-Pikrat aus äthanolischer Lösung überhaupt nicht mehr ausfällt, ergeben selbst geringe Mengen des 2-Methyl-Isomeren einen Niederschlag. Aus dem rohen 1-Methyl-3-methoxy-indazol (s. S. 5) konnten so 0,32% (bezogen auf das Gemisch, entsprechend 0,04% bezogen auf Indazolon) 2-Methyl-3-methoxy-indazol erhalten werden.

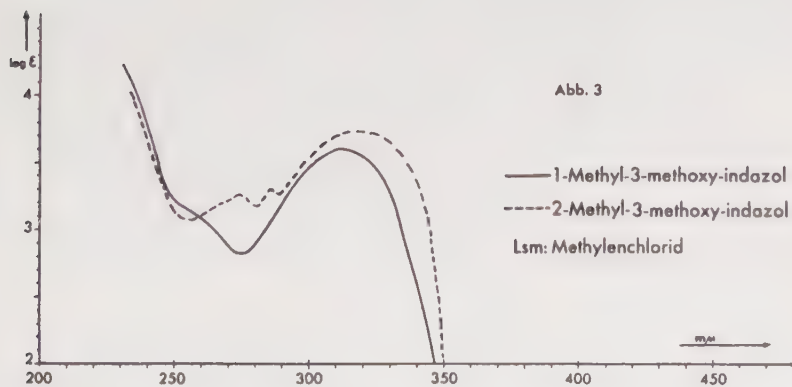
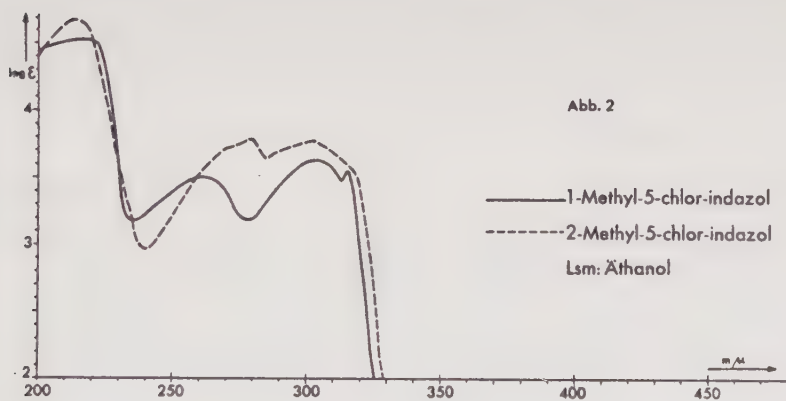
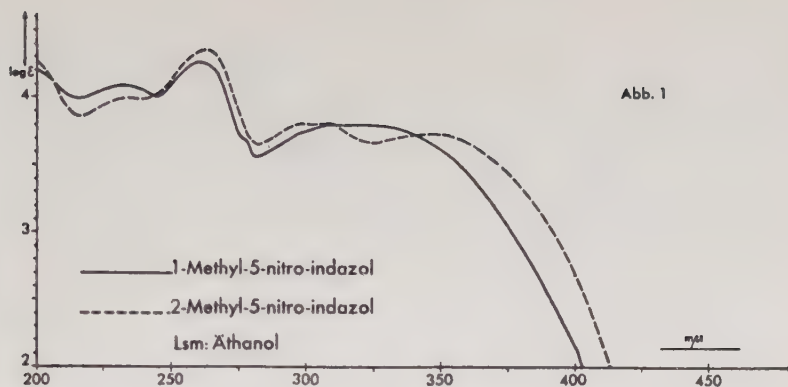
Eine brauchbare Darstellungsweise für 2-Methyl-3-methoxy-indazol fand ich im Methylieren von Indazolon mit Diazomethan in Methanol/Äther. Man erhält aus dem Reaktionsgemisch 16% des Pikrats. Das freie 2-Methyl-3-methoxy-indazol ist eine farbl. Flüssigkeit, die ein kristallisiertes Monohydrat bildet.

Bei der Methylierung von Indazolon mit Diazomethan entsteht weiterhin 3-Methoxy-indazol in 38proz. Ausbeute. Die IR-Aufnahme zeigt das Verschwinden der Carbonylbande. 3-Methoxy-indazol wird von Methyljodid beim 40stdg. Rückflußkochen nicht verändert. Mit Methyljodid im Rohr bei 110° weicht die Reaktion aus und liefert 81% 1,2-Dimethyl-indazolinon-(3).

Angesichts der Unterschiede der 1- und 2-methylierten Indazole in der Beteiligung neutraler Grenzformeln sind die UV-Spektren der Isomerenpaare erstaunlich ähnlich (Abb. 1-3).

5. 3-Amino-2-methyl-indazol

Die Verbindung wird durch Curtius-Abbau der 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) hergestellt; letztere wird durch Dehydrierung des entsprechenden Aldehyds mittels Silberoxid in 60proz. Ausbeute erhalten. Bei der Behandlung des Säurechlorids mit Lithiumazid in Aceton wird das Carbonsäureazid gebildet und anschließend in der Siedehitze in das Isocyanat umgelagert; letzteres liefert mit Salzsäure 28% des noch nicht beschriebenen 3-Amino-2-methyl-indazols.



6. 2-Benzyl-indazol-aldehyd-(3)

Die Verbindung stellt ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Azlaktonsynthese des Indazol-Analogons des Tryptophans dar. Man erhält sie in 50proz. Ausbeute bei der Umsetzung von 2-Benzyl-indazol mit N-Methyl-formanilid und Phosphoroxchlorid bei 25-30° nach A. Vilsmeier (10). Das IR-Spektrum zeigt die Carbonylschwingung bei 6.0 μ . Der entsprechende 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) wurde schon von R. Huisgen u. F. Wimmer (1) auf ähnliche Weise synthetisiert. Die Einführung der Formylgruppe in die 3-Stellung des 2-Benzyl-indazols gelingt dagegen nicht mehr, wenn man das N-Methyl-formanilid durch Dimethylformamid ersetzt. Auch hier zeigt sich wieder die größere Reaktionsfähigkeit der 3-Stellung des Indols, das mit Dimethylformamid und Phosphoroxchlorid 95% Indolaldehyd-(3) liefert (11).

B. Physikalische Eigenschaften der 1- und 2-methylierten Indazole

Die Dipolmomente

Die Bindungsverhältnisse bzw. die Elektronenverteilung in 1- und 2-Stellung substituierter Indazole bietet ein altes Problem. J. Meisenheimer (12) widerlegte die Dreiringformel des Indazols, welche K. v. Auwers (13) lange für wahrscheinlich hielt; die stabilen und labilen N-Acylderivate des Indazols wurden als Strukturisomere (1- und 2-Acylderivate) erkannt, während die Dreiringformel Stereoisomerie nahelegte. I. M. Barclay (14) gewann Anhaltspunkte für die o-chinoide Elektronenverteilung der 2-Methyl-indazole in der nucleophilen Substituierbarkeit des Broms im 2-Methyl-3-brom-5-nitro-indazol durch Piperidin. 1-Methyl-3-brom-5-nitro-indazol und 3-Brom-5-nitro-indazol reagieren nicht.

Die Dipolmomente bieten einen weiteren Beitrag. Die Molpolarisation der genannten Substanzen wurde durch Messung der Dielektrizitätskonstanten und der Dichten ihrer benzolischen Lösung ermittelt. Zur Errechnung der Dipolmomente benutzte man die Debye-Gleichung in der vereinfachten Form;

$$\mu = 0.01281 \sqrt{(P_2 - R_D) \cdot T}$$

Die Werte für die Molrefraktionen R_D errechnete man aus den Inkrementen (15).

Die einzelnen Dipolmomente:

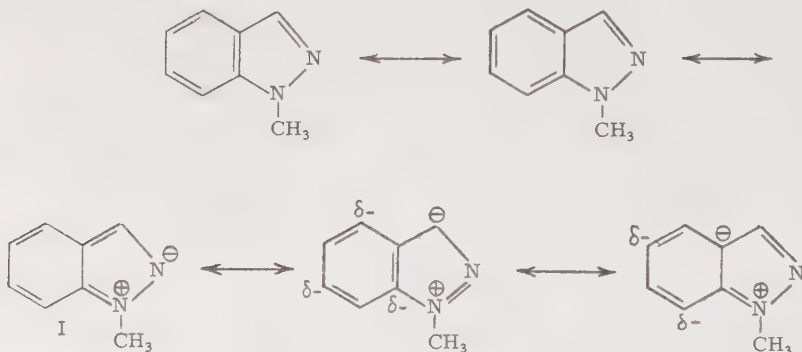
	μ [D] ^b	R_D	P_2
1-Methyl-indazol	1.79	33.3	99.00
2-Methyl-indazol	2.65	33.3	176.72
1-Methyl-5-nitro-indazol	4.30	39.5	415.8
2-Methyl-5-nitro-indazol	5.60	39.5	684.3
1-Methyl-5-chlor-indazol	2.15	38.2	132.79
2-Methyl-5-chlor-indazol	3.42	38.2	277.4
1-Methyl-3-methoxy-indazol	1.59	40.5	92.4
2-Methyl-3-methoxy-indazol	3.16	40.5	244.9

Das Dipolmoment von Indazol, gemessen in Benzol, beträgt nach K. A. Jensen u. A. Friediger (16) 1.83 D. Damit schließt sich Indazol in der Elektronenverteilung den 1-substituierten Indazolen an.

Diskussion der Dipolmomente

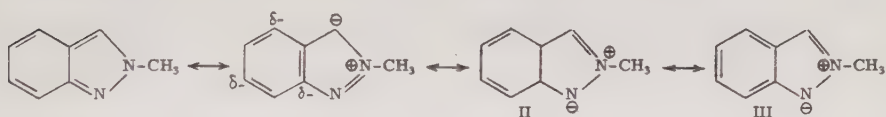
a) 1- und 2-Methyl-indazol und ihre 5-Chlor-Derivate

Vom 1-Methyl-indazol (1.79 D) lassen sich zwei neutrale Kekulé-Strukturen angeben. In allen zwitterionischen All-Oktett-Formeln ist N-1 der Träger der positiven Ladung. Alle anderen Atome des Skeletts können die negative Ladung übernehmen; die energetisch günstigste Betainformel ist I, wo N-2 Träger der negativen Ladung ist.



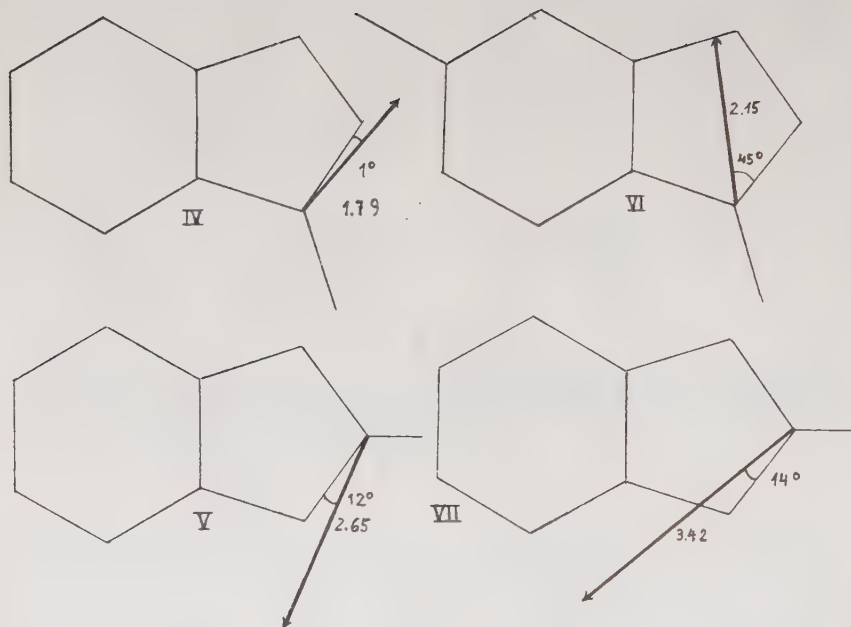
Diese stark ins Gewicht fallende Formel mit $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{-1} - \overset{\ominus}{\text{N}}\text{-2}$ kommt allerdings nur einmal vor, dürfte aber dennoch das gesamte elektrische Moment der Molekel erheblich beeinflussen.

Das 2-Methyl-indazol (2.65 D) weist nur eine neutrale Formel auf. In allen oktetstabilisierten zwitterionischen Formeln ist N-2 kationisch.



Die bevorzugte dipolare Formel mit $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{-N}\text{-}\overset{\ominus}{\text{N}}$ -Gruppierung kommt hier zweimal (II und III) vor. Das Mesomeriemoment muß deshalb größer sein als beim 1-Methyl-indazol. Hinzu tritt noch das "Lone-pair"-Moment für N-1, womit die Richtung des Dipolmoments von N-2 nach N-1 nahegelegt wird.

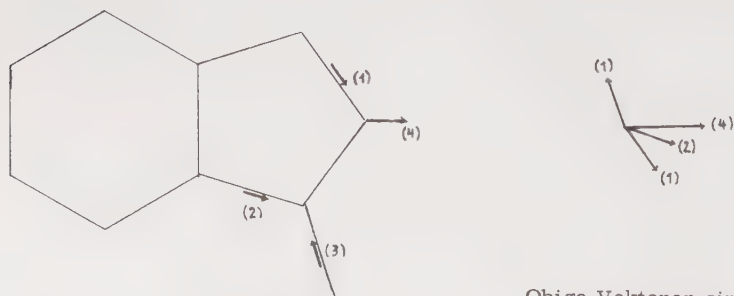
Die mit 2.15 D für 1-Methyl-5-chlor-indazol und 3.42 D für 2-Methyl-5-chlor-indazol gemessenen Dipolmomente bieten sich für eine zahlenmäßige Behandlung an. Nimmt man an, daß diese Momente additiv aus dem Dipolmoment des Chlorbenzols (1.58 D) und dem von 1- bzw. 2-Methyl-indazol zusammengesetzt sind, so lassen sich die Richtungen der Momente von 1- und 2-Methyl-indazol (IV u. V) und der 5-Chlor-Derivate (VI u. VII) berechnen, da die Richtung des Chlorbenzol-Vektors festliegt. Auch das Dipolmoment des p-Chloranilins (2.93 D) läßt sich in erster Näherung aus den Momenten des Anilins (1.53 D) und Chlorbenzols (1.58 D) additiv zusammensetzen. Die Berechnung der Parallelogramm-Konstruktion läuft darauf hinaus, die Winkel eines Dreiecks zu finden, dessen drei Seitenlängen bekannt sind. Unter der vereinfachenden Annahme eines regulären Fünfrings für den Pyrazol- und eines regulären Sechsrings für den Benzolkern mit jeweils gleichen Bindungsabständen erhält man so die in den Formeln IV-VII eingezeichneten Momentrichtungen.



Die Momente von 1- und 2-Methyl-indazol lassen sich nun weiter zerlegen in

1. Vektor V_1 , der durch die Polarisation des π -Elektronensystems zustande kommt,
2. Vektor V_2 , der durch die Polarisation der drei C-N- σ -Bindungen und das "Lone-pair"-Moment verursacht wird.

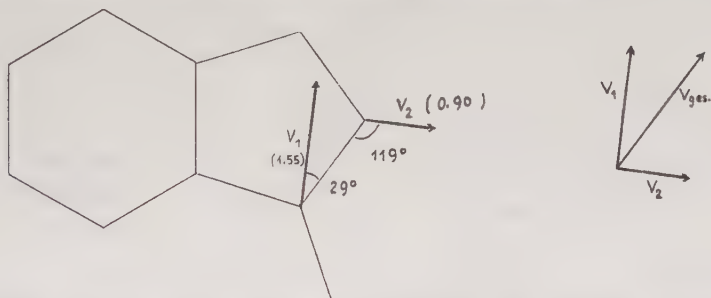
Im 1-Methyl-indazol setzt sich V_2 aus den folgenden Teilvektoren zusammen:



(1), (2), (3): C-N-Momente
(4): "Lone-pair"-Moment

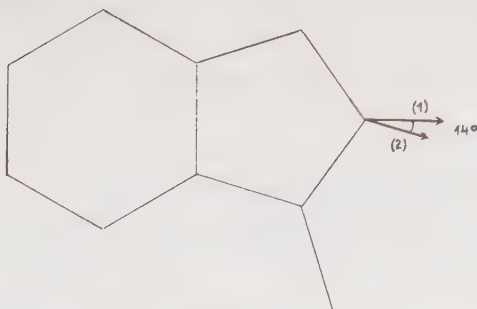
Obige Vektoren sind doppelt so groß dargestellt wie in der nebenstehenden maßstäblichen Zeichnung

Nimmt man die drei C-N-Vektoren größenmäßig gleich und das Lone-pair-Moment 1.5mal so groß an, so ergibt sich aus diesen vier bezüglich der Richtung festliegenden Teilvektoren die Richtung und Größe von V_2 :



V_2 weist die 2.7fache Größe eines C-N-Teilvektors auf. Aus dem Winkel von 119° , den V_2 mit der N-N-Bindungsachse einschließt, geht hervor, daß V_2 mit dem Gesamtmoment des 1-Methyl-indazols (wie oben abgeleitet 1° Neigung zur N-N-Bindungsachse) einen Winkel von 60° bildet ($180^\circ - 119^\circ = 61^\circ$; $61^\circ - 1^\circ = 60^\circ$). Setzt man nun V_2 mit dem halben Gesamtmoment für 1-Methyl-indazol gleich, so erhält man $V_1 = 1.55$ D und $V_2 = 0.90$ D.

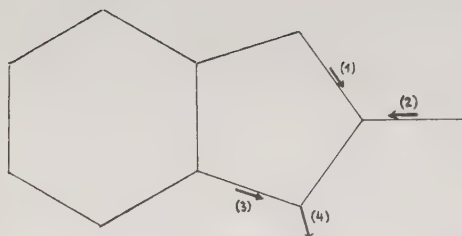
Der Winkel, den V_1 mit der N-N-Bindungsachse bildet, beträgt 29° . Löst man V_2 weiter auf, so ergeben sich für die Größe des C-N- σ -Gesamtvektors und des vom freien Elektronenpaar am N-2 verursachten Moments die Werte 0.41 D und 0.49 D.



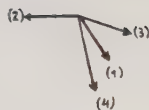
- (1) "Lone-pair"-Moment 0.49 D
- (2) C-N- σ -Gesamtvektor 0.41 D

Die Vektoren sind doppelt so groß dargestellt wie in obiger maßstäblicher Zeichnung.

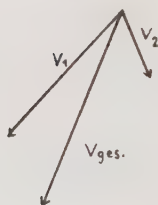
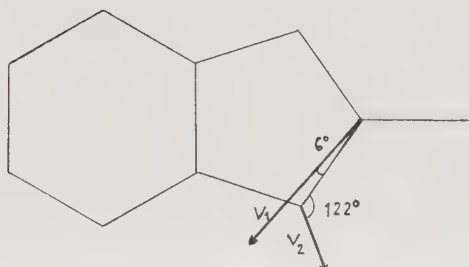
Im 2-Methyl-indazol zeigt das analog erhaltene V_2 einen Winkel von 122° zur N-N-Bindungsachse und die 2.7fache Größe eines C-N-Teilvektors;



(1), (2), (3): C-N-Momente
(4): "Lone-pair-Moment"



Obige Vektoren sind doppelt
so groß dargestellt wie in der
nebenstehenden maßstäblichen
Zeichnung.

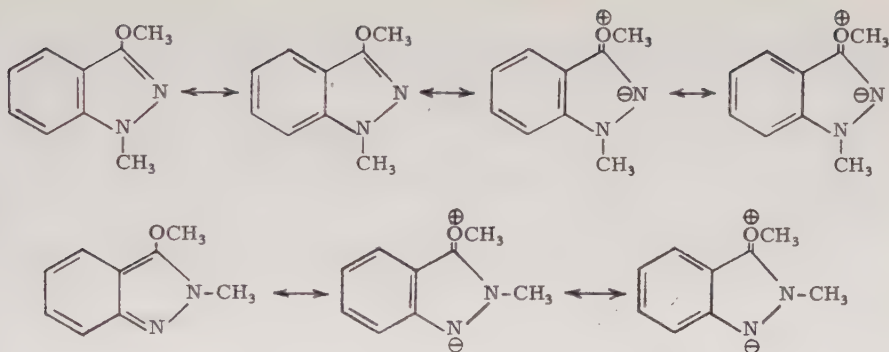


Der Winkel zwischen V_2 und dem Gesamtmoment des 2-Methyl-indazols beträgt somit 46° . Legt man nun den beim 1-Methyl-indazol angenommenen Wert für V_2 dem Betrag nach auch hier zugrunde, so ergibt sich für V_1 2,12 D und ein Winkel von 18° gegen das Gesamtmoment.

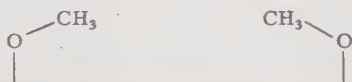
V_1 bildet somit einen Winkel von 6° gegen die N-N-Bindungsachse.

b) 1- und 2-Methyl-3-methoxy-indazol

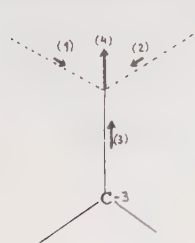
Die Einführung der Methoxygruppe führt beim 1-Methyl-indazol zu einer Verminderung des Dipolmoments von 1,79 D auf 1,59 D ($\Delta 0,20$ D). beim 2-Methyl-indazol zu einer Erhöhung von 2,65 D auf 3,16 D ($\Delta 0,51$ D). Die Methoxygruppe wirkt am aromatischen Kern brutto elektronenliefernd. In den wichtigen zusätzlichen Grenzformeln trägt der Sauerstoff eine positive und ein Stickstoffatom eine negative Ladung:



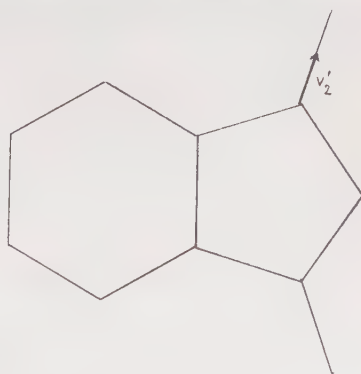
Im 1-Methyl-3-methoxy-indazol soll nun das Gesamtmoment aus dem Beitrag der Methoxygruppe und dem Vektor des 1-Methyl-indazols zusammengesetzt werden. Zur Vektoranalyse seien die Teilmomente C-N und C-O als gleich groß angenommen; das "Lone-pair"-Moment am Äthersauerstoff habe die dreifache Größe. Unter der weiteren Voraussetzung, daß die Äthergruppe die beiden möglichen Konfigurationen im Verhältnis 1 : 1 ausbildet, resultiert



für das "Lone-pair"-Moment des Äthersauerstoffs ein Betrag von 0,49 D, in Richtung der (C-3)-O-Achse. V'_2 der Methoxygruppe setzt sich somit folgendermaßen zusammen:



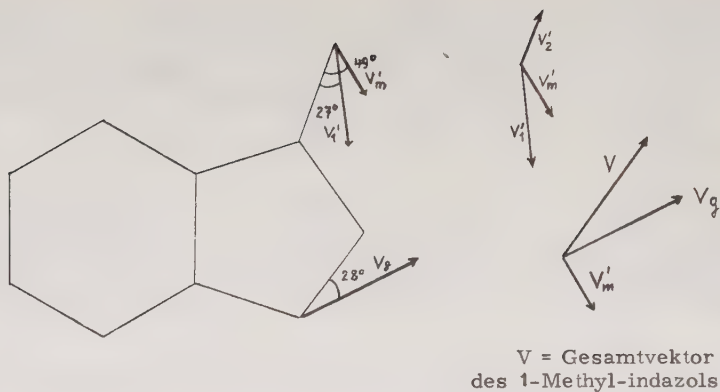
Obige Vektoren sind doppelt so groß dargestellt wie in der nebenstehenden maßstäblichen Zeichnung.



- (1), (2), (3): C-O-Momente
(4): "Lone-pair"-Momente

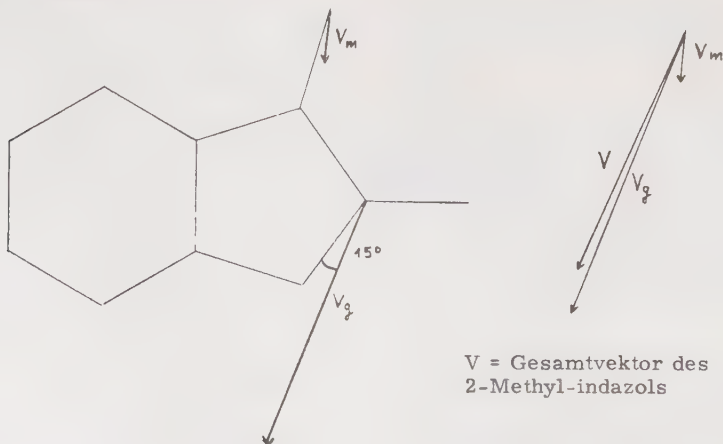
V'_2 weist also in Richtung der (C-3)-O-Bindungsachse; es ist zweimal so groß wie ein C-O-Teilvektor.

Um das Gesamtmoment V'_m der Methoxygruppe zu finden, sei nun $V'_1 = 2 V'_2$ gesetzt. V'_1 bildet mit der (C-3)-O-Achse einen Winkel von 27° . V'_m ist 2,4mal so groß wie ein C-O-Teilmoment und ist 49° gegen die (C-3)-O-Achse geneigt:



Ermittelt man nun das Gesamtmoment V_g von 1-Methyl-3-methoxy-indazol durch geometrische Addition der Vektoren der Methoxygruppe und des 1-Methyl-indazols, so ergibt sich für dieses Gesamtmoment eine Größe von 1,65 D und ein Winkel von 28° zur N-N-Bindungsachse. Der berechnete Wert (1,65 D) kommt dem experimentell bestimmten Moment (1,59 D) recht nahe.

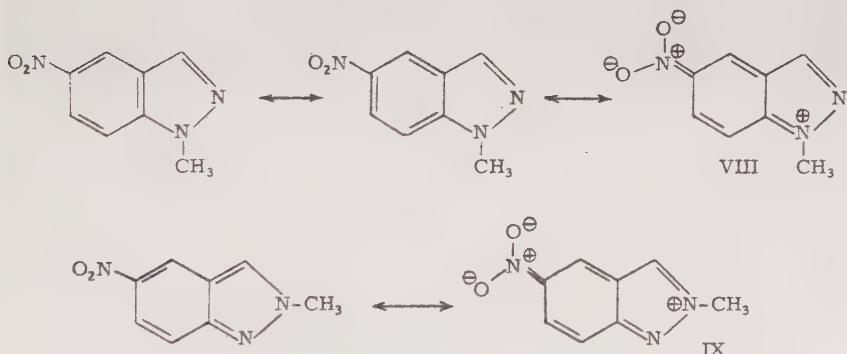
Auch für 2-Methyl-3-methoxy-indazol ergibt sich unter gleichen Voraussetzungen V'_2 doppelt so groß wie ein C→O-Teilmoment; V'_2 liegt ebenfalls in Richtung der (C-3)-O-Achse. Setzt man wieder $V'_1 = 2 V'_2$, so erhält man für das Gesamtmoment V_g des 2-Methyl-3-methoxy-indazols 3,28 D; es ist um 15° zur N-N-Bindungsachse geneigt:



Das gefundene Moment (3,16 D) stimmt auch hier mit dem berechneten (3,28 D) gut überein.

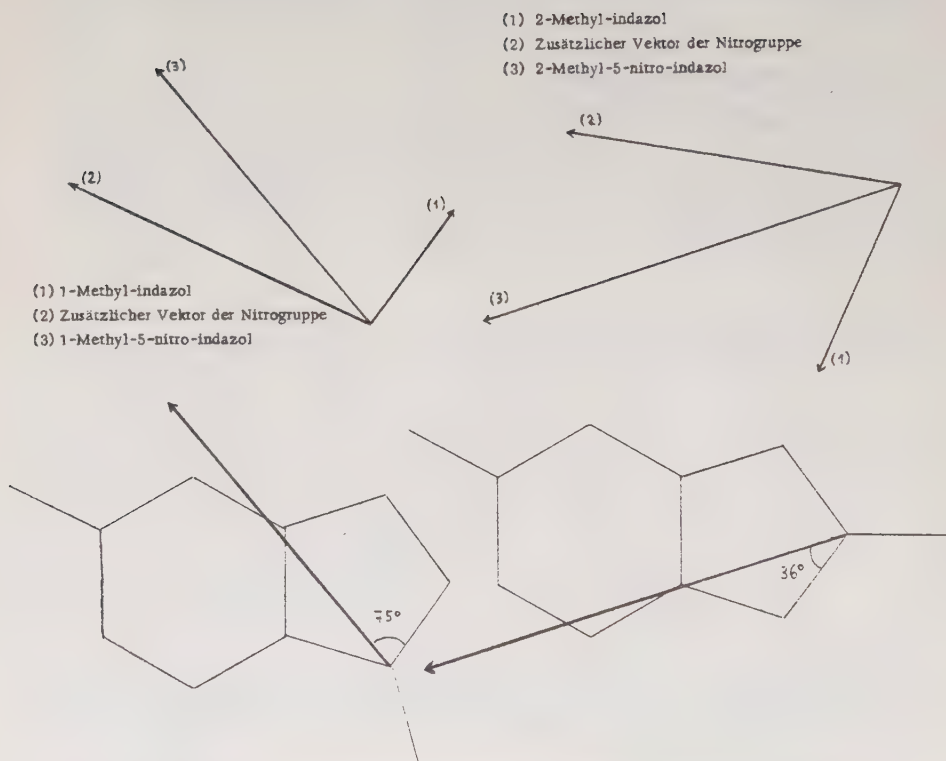
c) 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol

Die Grenzformeln mit der positiven Ladung auf N-1 bzw. N-2 und der negativen Ladung auf der Nitrogruppe lassen eine erhebliche Beteiligung am Grundzustand erwarten. Im Fall des 1-Methyl-5-nitro-indazols (4,30 D) stehen den zwitterionischen zwei neutrale Formeln gegenüber, beim 2-Methyl-5-nitro-indazol (5,60 D) nur eine:



Das Dipolmoment des 1-Methyl-indazols wird durch die Einführung der 5-Nitrogruppe um einen etwas geringeren Betrag (2,51 D) erhöht als das des 2-Methyl-indazols (Erhöhung 2,95 D).

Setzt man die gefundenen Vektoren aus den Momenten von 1- bzw. 2-Methyl-indazol und einem zusätzlichen Vektor, der von N-1 bzw. N-2 nach C-5 weist zusammen, so ergeben sich die Richtungen der gefundenen Vektoren im Molekül:



Die Vektoren der Nitrogruppe betragen 4,26 D im Fall des 1-Methyl-5-nitro-indazols und 4,30 D im Fall des 2-Methyl-5-nitro-indazols. Dies bedeutet einen relativ geringen Zuwachs zu dem Moment des Nitrobenzols (3,98 D). Das Gewicht der Grenzformeln VIII bzw. IX ist also wesentlich geringer als das des p-Nitro-dimethylanilins, dessen Moment von 6,87 D um 1,32 D über die Summen der Teilmomente hinausgeht.

d) Indazol und 1-Methyl-indazol

Das Dipolmoment von Indazol beträgt nach (16) 1,83 D. Dies bedeutet eine Zunahme von 0,04 D gegenüber dem Moment von 1-Methyl-indazol (1,79 D). Der Zuwachs ist sowohl der Größe wie der Richtung nach in guter Übereinstimmung mit der Differenz von 0,06 D, um die sich Methylanilin (1,64 D) und Dimethylanilin (1,58 D) unterscheiden.

Die Basizitätskonstanten

Die N-Methyl-indazole sind zu schwach basisch, um eine Messung des pK-Werts in wässrigem Medium zu gestatten. N. F. Hall u. J. B. Conant (17) titrierten schwache Basen in Eisessig elektrometrisch, wobei Perchlorsäure in Eisessig als Maßlösung diente. Die so erhaltenen "pK-Werte" stehen indes in keiner einfachen Beziehung zu den in Wasser meßbaren Werten. Hall u. Conant fanden empirisch eine Beziehung, die in erster Näherung eine Umrechnung der $pK_B^{(HOAc)}$ -Werte in die $pK_B^{(H_2O)}$ -Skala erlaubt. H. Lemaire u. H. J. Lucas (18) berechneten die thermodynamische Dissoziationskonstante des Ions BH^+ aus der scheinbaren Dissoziationskonstanten in nichtwässrigen Lösungsmitteln. S. Veibel, K. Eggerson u. S. C. Linholt (19) stellten eine Eichkurve mit Substanzen bekannter $pK_B^{(H_2O)}$ -Werte auf und erhielten so aus den in Eisessig bei Halbneutralisation gemessenen Millivolt-Beträgen direkt die unbekannten $pK_B^{(H_2O)}$ -Werte. Die mV/ $pK_B^{(H_2O)}$ -Punkte liegen ab pK 10.5 auf einer Geraden.

Analog dieser letzten Arbeitsweise wurden die folgenden Messungen durchgeführt:

	$pK_B^{(H_2O)}$	ΔpK
1-Methyl-indazol	13.1	1.8
2-Methyl-indazol	11.3	
1-Methyl-5-nitro-indazol	15.3	1.7
2-Methyl-5-nitro-indazol	13.6	
1-Methyl-5-chlor-indazol	14.0	1.7
2-Methyl-5-chlor-indazol	12.3	
1-Methyl-3-methoxy-indazol	13.7	3.6
2-Methyl-3-methoxy-indazol	10.1	

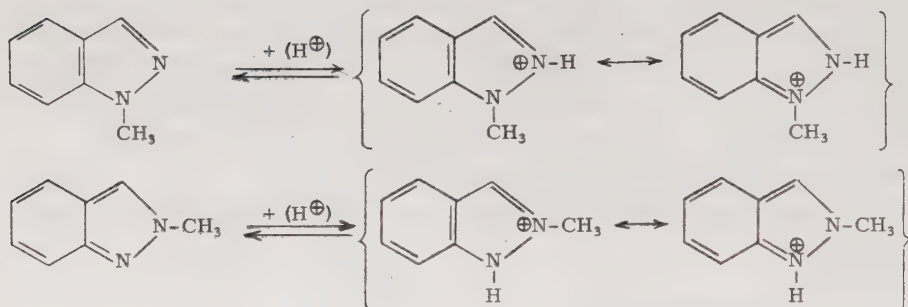
Das 2-Methyl-3-methoxy-indazol konnte nicht mit der Eichkurve bestimmt werden, da diese unterhalb von pK 10.5 keine Gerade mehr ist. Da nun p-Chloranilin mit 344 mV bis auf 1 mV die gleiche Potentialdifferenz wie das Indazolderivat zeigte, darf auch diesem ein $pK_B^{(H_2O)}$ von 10.1 zuerkannt werden. Dieses Verfahren ist korrekt, da laut Eichkurve 6.4 mV 0.1 pK-Einheit äquivalent sind.

Diskussion. Die 2-Methyl-indazole sind also basischer als die 1-Methyl-Isomeren. Wie erwartet nimmt die Basizität von den Grundkörpern über die 5-Chlor-Derivate zu den 5-Nitro-Isomeren hin ab.

Mit 1.8 bzw. 1.7 ist allerdings die pK-Differenz zwischen den 1- und 2-methylierten Indazolen recht bescheiden. Aus

$$\Delta \Delta F = 2.30 RT \Delta pK_B$$

errechnet sich ein freier Energie-Unterschied von 2.41 bzw. 2.28 kcal / Mol. Nimmt man an, daß die über eine ähnliche Elektronenverteilung verfügenden Kationen gleiches Energieniveau besitzen, dann ist mit 2.41 kcal/Mol der Energieunterschied zwischen 1- und 2-Methyl-indazol sehr gering. Die oberflächliche Betrachtung der Kekulé-Mesomerie beim 1-Methyl- und der eingefrorenen o-chinoiden Neutralformel des 2-Methyl-indazols hätte einen wesentlich größeren Unterschied erwarten lassen. Die erhebliche Beteiligung zwitterionischer Grenzformeln am Grundzustand nivelliert die Energiedifferenz weitgehend.



Etwas überraschend ist der doppelt so große pK-Unterschied bei den 3-Methoxy-indazolen; der mesomere Effekt der Methoxygruppe ließe eher eine gewisse Angleichung der Energieniveaus erwarten.

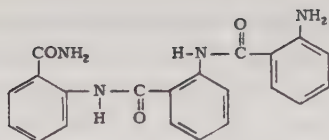
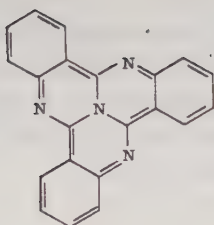
Vor allem kann noch nicht erklärt werden, warum die Basizität des 1-Methyl-3-methoxy-indazols (um 0,6 pK-Einheiten) geringer ist als die des 1-Methyl-indazols.

III. Tricyclochinazolin

A. Zur Darstellung aus Indazol oder o-Amino-benzonitril

1. Synthesemöglichkeiten und Darstellung in größeren Ansätzen

Tricyclochinazolin wurde erstmals 1908 von P. Jacobson u. L. Huber (20) durch Erhitzen von Indazol mit Kupferpulver, hergestellt nach L. Gattermann (21), erhalten. Allerdings konnten diese Forscher noch nicht die richtige Strukturformel angeben. Der Name Tricyclochinazolin geht auf J. Kozak u. A. Kalmus (22) zurück, die aus o-Amino-benzaldehyd und Ammoniumchlorid bei 230° mit 22% Ausbeute und aus o-Amino-benzaldehyd und Hydantoin bei 170° mit 6% Ausbeute die gleiche Verbindung isolierten.



R. Huisgen u. F. Wimmer (1) erkannten die Identität des Jacobsonschen Produktes mit dem Tricyclochinazolin von J. Kozak und A. Kalmus und bewiesen durch den Säureabbau die dreizählige Symmetrieachse. R. Huisgen u. F. Wimmer (1) erhielten die gleiche Verbindung aus o-Amino-benzonitril mit Cuprosalz oder mit Natriumamid bei 300°.

F. C. Cooper u. M. W. Partridge (23) fanden 1954 eine weitere Synthese für Tricyclochinazolin. Sie erhitzten o-Cyano-anilinium-p-toluolsulfonat 15 Min. auf 210° und isolierten 26% Tricyclochinazolin. K. Butler u. M. W. Partridge (24) kochten das Zinn(II)-chlorid-Addukt des o-o'-o''-Amino-benzamido-benzamido-benzamids mit Phosphorpentoxyd ½ Stde. in Xylol und isolierten 66% Tricyclochinazolin.

Schließlich erhielt ich nach 2stdg. Erhitzen äquimolekularer Mengen Indazolylnatrium und o-Amino-benzonitril auf 300° 19% Tricyclochinazolin. Es ist möglich, daß das Indazolylnatrium nur die Rolle eines Katalysators spielt. Das weiter unten (S. 23) beschriebene 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin gibt mit Kupfer(I)-chlorid beim 2½stdg. Erhitzen auf 320° 27% Tricyclochinazolin. Mit Natriumamid als Katalysator wird nach 1 Stde. bei 300-320° eine Ausbeute von 19% erreicht.

Obwohl die Synthese des Tricyclochinazolins aus Indazol durch R. Huisgen u. F. Wimmer (1) verbessert werden konnte, gibt sie nur bei Ansätzen mit maximal 1 g Indazol Ausbeuten von 60-70%. Mit 5 g Indazol und Natriumamid als Katalysator erhält man nur noch 33% Tricyclochinazolin.

Lösungen von Indazol in Chinolin, Chinaldin, Lepidin oder Acridin liefern nach 6stdg. Kochen mit Kupfer(I)-chlorid kein Tricyclochinazolin. In Methylnaphthalin mit überschüssigem Natriumamid gelangt man zum gelben Salz des 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imins (S. 23).

Die Darstellung von Tricyclochinazolin in größeren Ansätzen gelingt durch Verdünnen der Reaktionsmischung mit dem doppelten bis vierfachen Gewicht Seesand oder Natriumchlorid. Zugabe von Seesand liefert aus 5 g Indazol und Kupfer(I)-chlorid 68% d. Th. Tricyclochinazolin. In Verbindung mit dem Darstellungsverfahren für Indazol (S. 3) nach R. Huisgen u. H. Nakaten (3) macht diese Cyclisierung das Tricyclochinazolin zu einer leicht zugänglichen Substanz.

2. Katalysatoren der Tricyclochinazolin-Bildung

Die Synthese des Tricyclochinazolins aus Indazol ist nur mit Katalysatoren durchzuführen. P. Jacobson u. L. Huber (20) katalysierten mit Kupferpulver nach L. Gattermann (21). R. Huisgen u. F. Wimmer (1) vermuteten, daß wahrscheinlich nur das als Verunreinigung enthaltene Kupfer(I)-Salz wirksam ist, da sich Indazol mit technischem Kupferschliff nicht verändert. Ich fand Kupfer(I)-chlorid aktiv, am besten allerdings, wenn es mit Indazol im Gewichtsverhältnis 1:1 zur Reaktion gebracht wird. 1 g Indazol liefert beim Erhitzen mit 50 mg Kupfer(I)-chlorid kein Tricyclochinazolin. Im Vibrator fein zerteiltes Kupfer(I)-chlorid liefert 67% Tricyclochinazolin gegenüber 60% mit normalem, in der Reibschale zerriebenem Kupfer(I)-chlorid. Silberchlorid und Nickelchlorid sind wirkungslos.

R. Huisgen u. F. Wimmer (1) fanden Natriumamid ebenfalls geeignet, um Indazol oder o-Amino-benzonitril in Tricyclochinazolin zu überführen. Das günstigste Molverhältnis Indazol : Natriumamid ist 3;1. Äquimolare Mengen Natriumamid verhindern die Tricyclochinazolin-Bildung.

J. Kozak und A. Kalmus (22) stellten Tricyclochinazolin aus o-Amino-benzaldehyd mit folgenden Zusätzen her: Hydantoin 6%, Glykokoll-hydrochlorid oder dessen Äthylester 1,5-2,5%, Zinkchlorid 0,4%, Ammoniumchlorid 22%. Ammoniak oder Ammoniumcarbonat katalysierten nicht.

Die Ergebnisse einer eigenen Versuchsreihe sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Indazol reagiert mit basischen Katalysatoren zu Tricyclochinazolin. Saure Kondensationsmittel leisten dies nicht. o-Amino-benzonitril geht dagegen sowohl mit alkalischen wie mit sauren Katalysatoren in Tricyclochinazolin über. In diesem Zusammenhang sei nochmals auf den Versuch von F. C. Cooper u. M. W. Partridge (23) verwiesen, die durch viertelstündiges Erhitzen von o-Cyano-anilinium-p-toluolsulfonat auf 210° 26% Tricyclochinazolin erhielten.

Gramm Ausgangsmat.	Katalysator	Temp. °C	Min	% Tricyclochinazolin
1.00 I	500 mg Kaliumcarbonat	320	120	23
1.00 I	40 mg Kaliumhydroxid	300-320	240	75
1.00 I	100 mg Natriumhydroxid	300	90	38
1.00 I	ca. 50 mg Natriumhydrid	300-310	75	57
0.59 I	140 mg Phosphorpentoxid	310-320	120	0
1.18 I	1.72 g p-Toluolsulfonsäure	290-320	30	0
1.00 I	500 mg Bariumhydroxid	300	90	0
1.18 A	1.71 g Bariumhydroxid	300-315	240	3.7
0.59 A	140 mg Phosphorpentoxid	300-320	120	28
0.59 A	3 g Polyphosphorsäure	175-190	45	8.7

I = Indazol

A = o-Amino-benzonitril

Diese Verhältnisse deute ich folgendermaßen: Die Ringöffnung des Indazols zu o-Amino-benzonitril wird nur von Basen, nicht dagegen von Säuren geleistet. Da aber diese Ringöffnung (siehe unten) der erste Reaktionsschritt ist, unterbleibt mit Säuren die Tricyclochinazolin-Bildung überhaupt. Daß von der Stufe des o-Amino-benzonitrils ab sowohl saure wie auch basische Katalysatoren wirksam sind, ist eine weitere Stütze für einen Amidin-Mechanismus. Die Rolle des Bariumhydroxids als Kondensationsmittel ist bemerkenswert; diese Base erzwingt nicht mehr die Ringspaltung des Indazols, ist jedoch noch eben in der Lage, o-Amino-benzonitril in Tricyclochinazolin überzuführen.

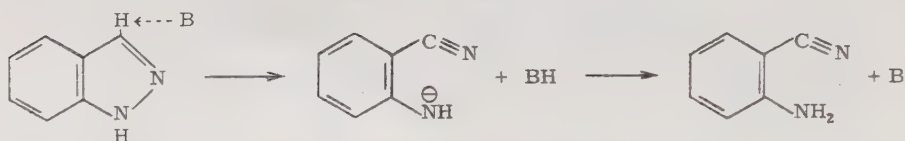
B. Der Chemismus der Tricyclochinazolin-Bildung

1. o-Amino-benzonitril als Zwischenstufe

Tricyclochinazolin bildet sich sowohl aus Indazol als auch aus dem isomeren o-Amino-benzonitril. Ob nun Indazol als Zwischenstufe bei der Synthese aus o-Amino-benzonitril auftritt oder umgekehrt, konnte durch folgende Versuche entschieden werden.

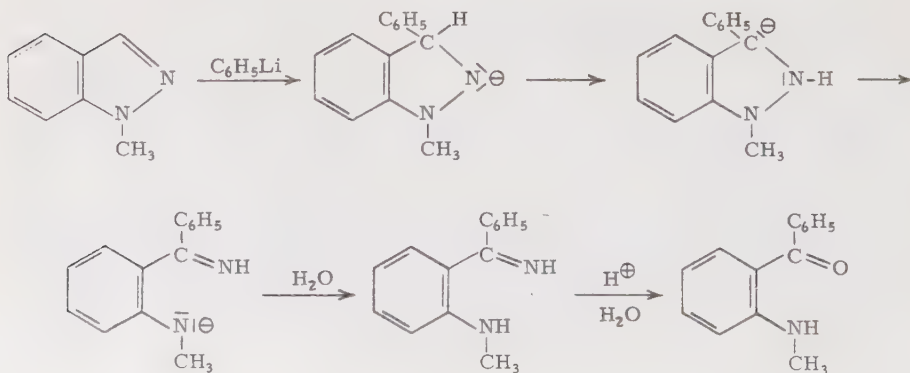
Beim Erhitzen von Indazol und Natriumamid siedet bei 300°, der Temperatur der Tricyclochinazolin-Bildung, eine Flüssigkeit unter Rückfluß, die nicht mehr aus reinem Ausgangsmaterial besteht. Eine abdestillierte Probe schmilzt bei 110-125° und zeigt im IR-Spektrum neben den Banden des Indazols diejenigen des o-Amino-benzonitrils; besonders die scharfe Nitrilbande bei 4.50 μ ist deutlich

sichtbar. Noch besser kann mit Kupfer(I)-chlorid die Isomerisierung des Indazols zu o-Amino-benzonitril erreicht werden. Destilliert man nämlich Indazol langsam über Kupfer(I)-chlorid, so geht bei 300° Badtemp. o-Amino-benzonitril über, das noch durch etwas Indazol verunreinigt ist. Durch wiederholtes Destillieren und Umlösen sind auf diese Weise 4% o-Amino-benzonitril in Substanz isolierbar. Die geringe Ausbeute wird durch die Tricyclochinazolin-Bildung bedingt, die unter diesen Bedingungen abläuft. Im Gegensatz dazu kann beim Destillieren von o-Amino-benzonitril über Kupfer(I)-chlorid keine Spur Indazol nachgewiesen werden. Die Ringöffnung mit Natriumamid wird vermutlich durch einen Protonenentzug in Stellung 3 eingeleitet:



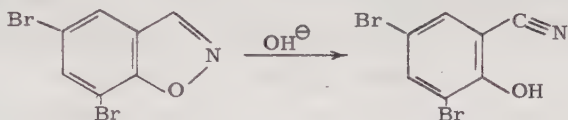
Die Wirkungsweise des Kupfer(I)-chlorids bleibt jedoch ungeklärt. Diese Isomerisierung unter der Einwirkung protonenentziehender Agenzien ist nicht auf den Grundkörper beschränkt. Kocht man 1-Methyl-indazol in Xylol kurze Zeit mit ca. 1 Äquiv. Natriumamid, so erhält man 53% d. Th. große, farbl. Kristalle mit Schmp. 70°. Das IR-Spektrum mit einer Nitrilbande bei 4,52 μ und der N-H-Valenzschwingung eines sek. Amins bei 2,95 μ weist auf o-(N-Methylamino)-benzonitril.

R. Huisgen u. F. Wimmer beobachteten eine weitere Ringöffnung des 1-Methyl-indazols (I). Die Einwirkung von Phenyllithium führt zu o-(N-Methyl-amino)-benzophenon-imin:



Möglicherweise ist der seinerzeit angenommene Chemismus unzutreffend. Ein primärer Übergang in *o*-Methylamino-benzonitril mit anschließender Phenyl-lithium-Addition an die Nitrilgruppe ist plausibel.

Die Sprengung des heterocyclischen 5-Rings durch Einwirkung von Basen ist nicht auf das Indazolsystem beschränkt. H. Lindemann u. A. Mühlhaus (25) beschrieben den Übergang von 5,7-Dibrom-benzisoxazol in Dibrom-salicylnitril durch Behandeln mit warmer 2n Natronlauge:



Nach H. Lindemann u. H. Thiele (26) ist auch das unsubstituierte Benzisoxazol säurestabil und gibt mit Alkali in exothermer Reaktion Salze des Salicylnitrils. Das 3-Methyl- oder die 3-Aryl-benzisoxazole sind völlig alkalistabil.

Die Isomerisierung des Indazols zu *o*-Amino-benzonitril gelingt ohne Katalysator nicht. Selbst längeres Rückflußkochen des Indazols löst keine Veränderung aus.

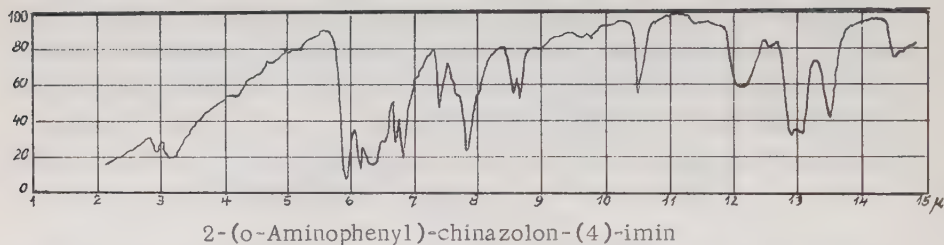
2. 2-(*o*-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin als Zwischenstufe

Der weitere Verlauf der Tricyclochinazolin-Synthese folgt vermutlich einem Amidin-Mechanismus, wobei sowohl saure wie basische Katalysatoren wirksam sind.

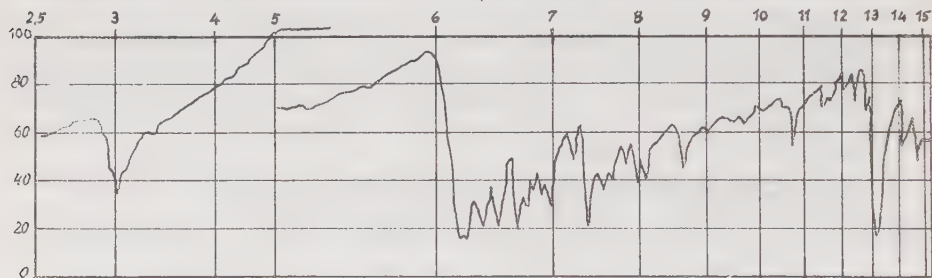
Erhitzt man Indazol mit überschüssigem Natriumamid in siedendem Dekalin, so scheidet sich unter Ammoniakentwicklung ein gelbes Natriumsalz aus, das thermisch sehr stabil ist. Die mit Säure freigesetzte farbl. Base mit Schmp. 97-99° ist durch ein schwerlösliches gelbes Sulfat und ein rotes Pikrat charakterisiert. Analyse und Molekulargewichtsbestimmung nach Rast weisen auf $C_{14}H_{12}N_4$, also ein Dimeres des Indazols oder *o*-Amino-benzonitrils. Die Ausbeute hängt vom Molverhältnis $NaNH_2$: Indazol ab und erreicht bei 1,5 : 1 mit 45% d. Th. ein Maximum. Das gleiche "Dimere" isolierte ich beim Kochen von *o*-Amino-benzonitril mit Natriumamid in 1-Methyl-naphthalin in 31proz. Ausbeute.

Die genannte Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ unterscheidet sich von dem isomeren 6,12-Diamino-phenhomacin von F. C. Cooper u. M. W. Partridge (18) nicht nur im Schmp.; das mit Acetanhydrid erhaltene Diacetylderivat zeigt eine aufgespaltene Amid-I-

Bande, was auf 2 verschiedene N-Funktionen schließen läßt. Das "Dimere" ist sauer oder alkalisch zu einer Carbonylverbindung $C_{14}H_{11}N_3O$ mit Schmp. $241-243^{\circ}$ verseifbar. Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei 5.97μ . Bei der Ver-

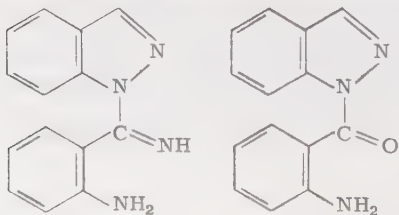


seifung entsteht keine Säure, was gegen das Vorhandensein einer Nitrilgruppe im "Dimeren" spricht. Das IR-Spektrum des "Dimeren" selbst zeigt im Bereich der N-H-Valenzschwingungen eine breite Absorption zwischen 2.95 und 3.15μ mit Maximum bei 3.05μ . Die Bande bei 6.18μ ist wohl der CN-Doppelbindung einer



Iminogruppe zuzuschreiben, die bei der Verseifung gegen Sauerstoff ausgetauscht wird. Nach P. L. Pickard u. G. W. Polly (27) sollen Ketimine um $0.21-0.23 \mu$ langwelliger absorbieren als die betreffenden Ketone. Aliphatische C-H-Bindungen zeigt das Spektrum nicht, ebensowenig eine Nitrilschwingung.

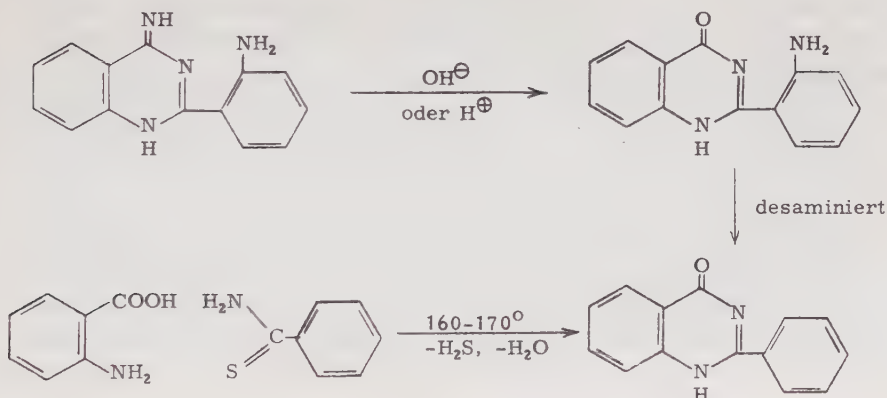
Die Vermutung, daß sich das "Dimere" durch Addition eines Indazoly-N-Anions an eine Molekel o-Amino-benzonitril bilden könnte, wird experimentell mit der Reaktion zwischen Indazolynatrium und o-Amino-benzonitril geprüft. Beim Erhitzen auf 300° resultieren tatsächlich 40% "Dimeres" und 19% Tricyclochinazolin.



Angesichts der hohen Temperatur kommt dem Ergebnis jedoch wenig Beweiskraft zu. Beim 4stdg. Kochen der Komponenten in Dioxan findet keine Reaktion statt. Das "Dimere" ist lagerstabil.

Die Pyrolyse obigen Amidins müßte zu Amin und Nitril, also zu Indazol und o-Amino-benzonitril führen. Das "Dimere" verkohlt jedoch lediglich oberhalb 300°, ohne daß Spaltprodukte gefaßt werden können. Als Hydrolysenprodukt wäre 1-(o-Aminobenzoyl)-indazol zu erwarten. Selbst bei energischer alkalischer Verseifung blieb die Bildung von Indazol und Anthranilsäure aus.

Der Schlüssel zur Konstitution wurde in der Desaminierung des Verseifungsprodukts über das Diazoniumsalz mit unterphosphoriger Säure gefunden. Man erhält 93% C₁₄H₁₀N₂O, farbl. Nadeln, die nicht mit 1-Benzoyl-indazol identisch sind. Bei dem Desaminierungsprodukt handelt es sich um 2-Phenyl-chinazolon-(4).



Ein nach B. Pawlewsky (28) aus Thiobenzamid und Anthranilsäure synthetisiertes Präparat gibt in der Mischprobe keine Depression; auch die IR-Spektren sind identisch. Dem "Dimeren" kommt damit die Struktur des noch nicht beschriebenen 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imins zu. Sein Verseifungsprodukt, das 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4), wurde bereits von E. Mohr (29) aus Acetyl-anthranoyl-anthranilsäureamid beim Behandeln mit Natronlauge erhalten.

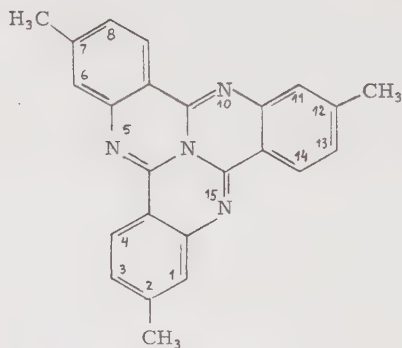
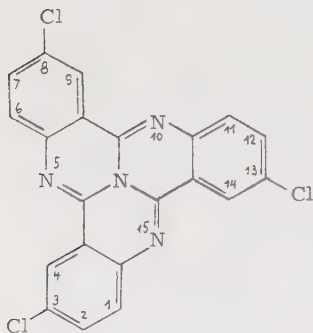
2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin gibt sich leicht als Zwischenstufe der Tricyclochinazolin-Bildung zu erkennen. Die Wechselwirkung der Nitrilgruppe mit o-Amino-benzonitril unter Schließung des Chinazolinringes hat sich hier einmal vollzogen. Das "Dimere" geht mit Natriumamid bzw. Kupfer(I)-chlorid in Tricyclochinazolin über. Bei 320° werden mit Kupfer(I)-chlorid 27% Tricyclochinazolin erhalten, während mit Natriumamid unter ähnlichen Bedingungen eine 18proz. Ausbeute erreicht wird. Die Reaktion muß mit der Spaltung

einer Molekel des "Dimeren" verbunden sein. Weitere Versuche sollten zeigen, ob das "Dimere" sich mit einer dritten Molekel o-Amino-benzonitril vielleicht schon unter milderen Bedingungen zu Tricyclochinazolin vereinigt. Bei mäßigen Ausbeuten waren jedoch die üblichen Temperaturen und Reaktionszeiten erforderlich.

C. Substituierte Tricyclochinazoline

J. Kozak und A. Kalmus (17) nitrierten, chlorierten und sulfonierten Tricyclochinazolin, um den aromatischen Charakter dieser Verbindung zu prüfen. Sie untersuchten die erhaltenen Verbindungen jedoch nicht im Hinblick auf die Stellung der Substituenten. R. Huisgen u. F. Wimmer (1) beschreiben die Darstellung von 3.4-8.9-13.14-Tribenzo-tricyclochinazolin aus 4.5-Benzindazol mit Gattermann-Kupfer bzw. Natriumamid als Katalysator. P. Jacobson u. L. Huber (20) berichteten schon über Versuche zur Umsetzung von 5- und 7-Methyl-indazol mit Gattermann-Kupfer. Sie isolierten jedoch nur Schmierer, aus denen keine definierten Produkte zu erhalten waren.

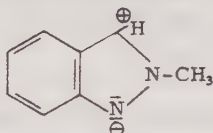
In eigenen Versuchen konnten lediglich das gelbe 2.7.12-Trimethyl-tricyclochinazolin und das orangefarbene 3.8.13-Trichlor-tricyclochinazolin dargestellt werden. Ersteres entsteht beim Erhitzen von 6-Methyl-indazol mit Kupfer(I)-chlorid zu 25% d. Th., letzteres ist aus 5-Chlor-indazol und Natriumamid in 22% d. Th. zugänglich.



IV. 1.3-Dipolare Additionen aromatischer Azomethin-imine

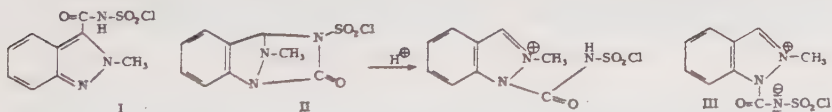
A. 1.3-Dipolare Additionen in der Indazolreihe

Die Reaktion zwischen 2-Methyl-indazol und Maleinsäureanhydrid verläuft nach R. Huisgen u. F. Wimmer (1) über eine primäre Addition des Maleinsäureanhydrids in 1.3-Stellung des 2-Methyl-indazols. Nur in einer der zahlreichen dipolaren Grenzformeln zeigt das 2-Methyl-indazol die typische Gruppierung des Azomethin-



imins. Die aromatische Resonanz des Systems läßt eine hohe 1.3-Reaktivität schon nicht erwarten. Andere Dipolarophile wie Dicyclopentadien, Norbornen, Acrylnitril, Acrylsäureäthylester, Styrol, Maleinsäuredimethylester, Fumarsäuredimethylester, 1.1-Diphenyläthylen und Tolan treten nicht in Reaktion.

Vereinigt man N-Carbonyl-sulfamidsäurechlorid mit 2-Methyl-indazol in benzolischer Lösung, fällt sofort in 100proz. Ausbeute ein 1 : 1-Addukt in farbl. Kristallen aus. Zur Strukturermittlung wurde mit verd. Salzsäure gekocht. Das resultierende 2-Methyl-indazol schließt jedoch eine substituierende Addition in 3-Stellung nicht aus (Formel I), wenn 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) unter



gleichen Bedingungen decarboxyliert. Der Versuch zeigt indes, daß dies nicht der Fall ist.

Die Hydrolyse mit verd. Salzsäure spricht auch noch nicht gegen das Vorliegen eines echten 1.3-Addukts (II). Eine saure Aufspaltung gemäß obiger Gleichung nebst Verseifung zu 2-Methyl-indazol erscheint möglich. Unverständlich bliebe dagegen die glatte Spaltung zu 2-Methyl-indazol beim Übergießen des Addukts mit methanolischem Natriummethylat und sogar mit Methanol allein. Auf Grund dieses Befundes sei dem Addukt die Konstitution III zuerkannt. Auch die Unlöslichkeit dieser Verbindung in Benzol steht mit dem zwitterionischen Charakter in Einklang.

Auch 2-Benzyl-indazol ist zur Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid befähigt. Nach mehrstündigem Rückflußkochen in Eisessig werden 37% d. Th. Chinolincarbonsäure-(3) erhalten, deren Entstehung wie im Fall des 2-Methyl-indazols zu deuten ist (1). Man kann hier prinzipiell nicht mehr zwischen Diels-Alder-Addition und 1.3-Dipolarer Addition unterscheiden.

2-Methyl-5-nitro-indazol reagiert mit Maleinsäureanhydrid in Eisessig nicht mehr. Auch die Aminogruppe als Substituent erster Ordnung in 5-Stellung wirkt desaktivierend. 2-Methyl-5-amino-indazol wird nach 24stdg. Erhitzen mit Norbornen auf 70° zu 85% zurückerhalten.

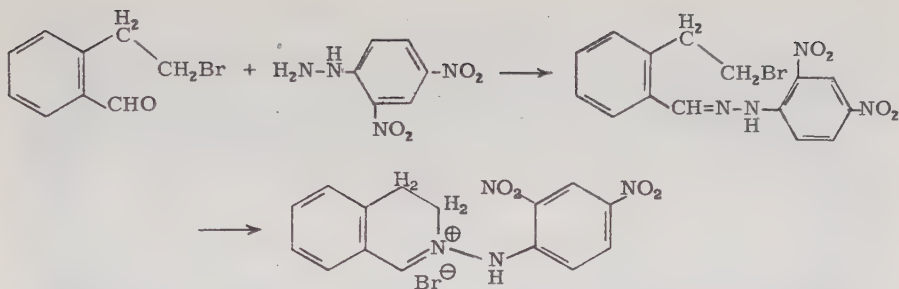
B. Darstellung von N-Anilino-isochinoliniumbromid sowie der p-Chlor- und p-Nitro-Derivate und der freien Imine

R. Grashey (2) setzte N-(p-Nitranilino)-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid in Dimethylformamid mit Nitrosobenzol und Pyridin um und erhielt eine Verbindung mit Zersp. 241°, deren Analyse auf ein N-(p-Nitranilino)-isochinoliniumbromid wies. Nitrosobenzol wirkte hierbei also nicht als Dipolarophil, sondern als Dehydrierungsmittel. Das Pyridin spielt offenbar keine Rolle. Ich erhielt 80% N-Anilino-isochinoliniumbromid (IV) aus N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid und Nitrosobenzol bei Raumtemperatur.



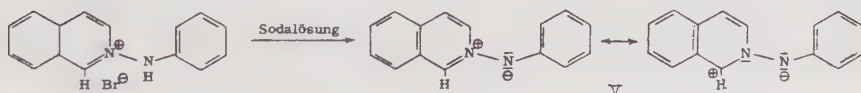
Die p-Chlor- und p-Nitro-Verbindungen werden analog in 73- bzw. 76proz. Ausbeute dargestellt.

Die Synthese der zugrundeliegenden 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalze geht auf E. Schmitz (30) zurück, der o-(β-Bromäthyl)-benzaldehyd mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin umsetzte und durch kurzes Erhitzen auf 180° den Ringschluß vollzog.



Beim Umsetzen des Aldehyds mit Phenylhydrazin bzw. p-Chlorphenylhydrazin kommt man nach R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur u. H. Leitermann (31) direkt zu den Isochinoliniumsalzen.

Die N-Anilino-isochinoliniumsalze sind wasserlöslich. Bei Zusatz von Sodalösung fällt das freie Isochinolin-arylimin (V) als roter Niederschlag aus und kann in Äther oder Methylenchlorid eingeschüttelt werden.

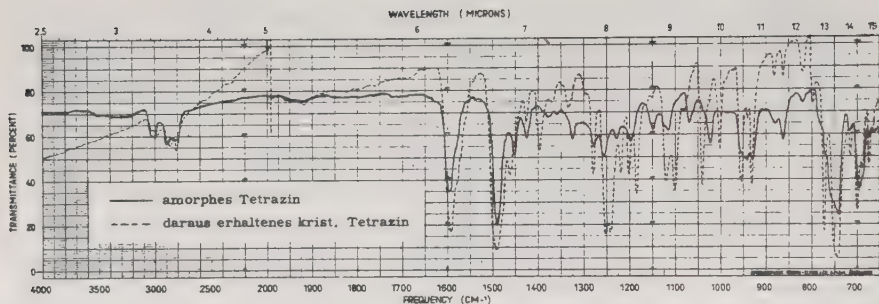


Zusatz von Phenylisocyanat, Phenylsenföl, Maleinsäureanhydrid, Fumarester, Acrylnitril und einigen anderen Dipolarophilen zur ätherischen Lösung der Imine entfärbt diese bzw. hellt die Farbe auf.

Der Ersatz des Nitrosobenzols durch andere Oxydationsmittel gelang nicht; Nitrobenzol, Chloranil, Silbernitrat, Sauerstoff Pd-Kohle, Natriumnitrat und Natriumchlorat wurden geprüft.

Es wurde übrigens beobachtet, daß beim Zusatz von Sodalösung zur wäßrigen Lösung des N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromids ein farbl. Niederschlag ausfiel, der sich leicht in Äther einschütteln ließ. Die aus der wäßrigen Suspension durch Absaugen gewonnene Substanz ist nicht identisch mit dem von R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur u. H. Leitermann (31) aus N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid mit Basen erhältlichen Hexahydrotetrazin.

Bringt man nämlich die Substanz in ein 100°-Bad, so schmilzt sie teilweise zu einer orangefarbenen Flüssigkeit, die wieder fest wird, um sich bei 175° zu zersetzen. Auch bei raschem Erhitzen tritt bei 80-90° teilweises Schmelzen und

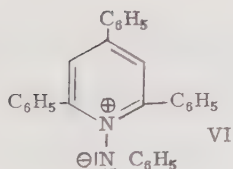
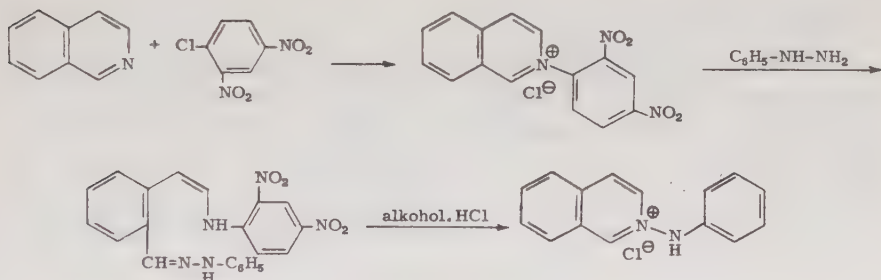


Wiedererstarren ein. Das IR-Spektrum ist dem des Tetrazins ähnlich, mit diesem jedoch nicht identisch. Der bei der Analyse um 0.83% zu tief gefundene Kohlenstoffwert (berechnet auf ein dimeres Imin) ist wohl durch geringe Beimischung des Amino-carbinols zu deuten. Auch für das kristallisierte Tetrazin findet man übrigens bei der Analyse zu niedrige Kohlenstoffwerte.

Bei dem in Frage stehenden Körper handelt es sich wahrscheinlich um amorphes Tetrazin. In Berührung mit organischen Solvenzien wie Äther oder Dimethylformamid pflegt das Tetrazin sofort zu kristallisieren. Sehr augenscheinlich werden diese Verhältnisse, wenn man das in wäßriger Phase ausgefällte Tetrazin in wenig Äther einschüttelt. Momentan löst sich zwar alles in der ätherischen Schicht, aber schon nach einigen Sekunden, die gerade zum Abtrennen der Schichten ausreichen können, scheidet sich aus der ätherischen Phase das kristallisierte, schwerlösliche Tetrazin aus. Da durch Auflösen des amorphen Tetrazins eine wesentlich höhere Konzentration erreicht werden kann als mit kristallisiertem Tetrazin, sollte ersteres mit "schlechten" Dipolarophilen leichter reagieren. Tatsächlich erzielt man mit 1.1-Diphenyläthylen schon bei Raumtemperatur eine allerdings nur unvollständige Adduktbildung. Kristallisiertes Tetrazin reagiert selbst bei 80° noch nicht mit 1.1-Diphenyläthylen. Erst in siedendem Toluol kann die Addition erzwungen werden (R. Huisgen u. P. Laur (32)).

Die Isolierung des reinen Imins aus den N-arylimino-isochinoliniumsalzen gelang nur im Falle der p-Nitrophenyl-Verbindung. Der in wäßriger Lösung durch Zusatz von Alkalien ausgefällte rote Niederschlag wird in Methylenchlorid eingeschüttelt und mit Äther wieder ausgefällt. Man erhält das Imin in karminroten Kriställchen. Aus N-Anilino-isochinoliniumbromid und N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid lassen sich die Imine vorläufig noch nicht rein darstellen;

die roten Körper sind leichtlöslich in fast allen organischen Solvenzien. Das Isochinolin-phenylimin wurde schon 1913 von Th. Zincke u. G. Weißpfennig (33) beschrieben, die es aus N-Anilino-isochinoliniumchlorid durch Basenzusatz ebenfalls nicht analysenrein erhielten. Das N-Anilino-isochinoliniumchlorid stellten die Autoren, ausgehend von Isochinolin, in mehreren Stufen dar:



Das obengenannte Isochinolin-(p-nitrophenyl)-imin ist nicht das einzige in Substanz rein hergestellte aromatische Azomethinimin. W. Schneider (34) gelang in der Pyridinreihe die Isolierung mehrerer Imine vom Typ des 2.4.6-Triphenylpyridin-phenylimins (VI).

C. Addukte an Isochinolin-arylimine

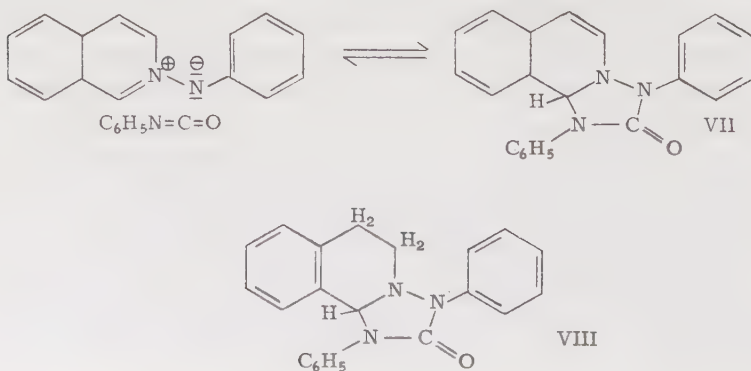
Zur Herstellung der Addukte versetzt man die tiefrote Lösung des Imins in Äther oder Methylenchlorid mit dem Dipolarophil. Meist zeigt die schneller oder langsamer erfolgende Aufhellung das Ende der Reaktion an. Die Konstitution der Addukte ist noch nicht in allen Fällen gesichert. Während die Addukte mit Phenylisocyanat, Phenylsenföhl, Acenaphthylen, 1.4-Naphthochinon und Maleinsäuredimethylester vermutlich 5gliedrige Ringe enthalten, scheint mit Fumarsäuredimethylester, Acrylnitril, Maleinsäureanhydrid und Phenylpropionlsäureäthylester die Reaktion weiterzugehen. NH-Banden in den IR-Spektren sprechen für eine Aufspaltung der primären Fünfringe unter Lösung der N-N-Bindung und Aromatisierung des Isochinolinkerns. Besondere Verhältnisse zeigen sich bei der Einwirkung von Acetylendicarbonsäuredimethylester auf Isochinolin-phenylimin, die zu einem 2:1-Addukt führt. Manche Addukte sind nicht sonder-

lich stabil. Aus der großen Anzahl der dargestellten Verbindungen konnten nur die oben angeführten analysenrein hergestellt werden. Mit anderen Dipolarophilen, wie etwa Phenylacetylen, Schwefelkohlenstoff, Mesityloxid, Norbornen, entstanden schwer kristallisierbare Rohprodukte. Das Addukt mit Phenylacetylen z. B. zersetzte sich beim Chromatographieren an basischem Aluminiumoxid unter Rotfärbung.

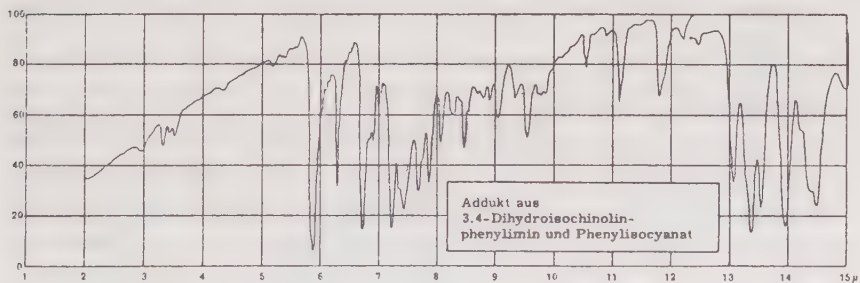
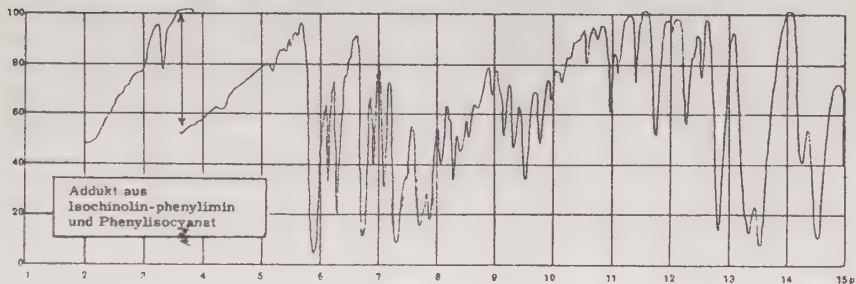
1. Phenylisocyanat

Die schon nach 2 Min. beendete Addition an Isochinolin-phenylimin ergibt 87% Addukt in fast farblosen Blättchen. Beim Umlösen aus Äthanol tritt bei etwa 60-70° Rotfärbung der Lösung ein, die beim Abkühlen wieder zurückgeht. Beim längeren Kochen in Äthanol verändert sich das Addukt irreversibel. Diese Beobachtung legt eine Rückspaltung des Addukts in die Komponenten nebst Folgereaktionen nahe. Um diese Vermutung zu prüfen, wird das Addukt mit Anilin in Benzol gekocht. Tatsächlich kann 83% N. N'-Diphenylharnstoff isoliert werden. Da nun die Möglichkeit besteht, daß unter diesen Bedingungen das Anilin an dem Spaltvorgang selbst beteiligt ist, wird das Addukt mit wäßrigem Dioxan zum Sieden erhitzt. Hierbei kann das erforderliche Anilin erst aus abgespaltenem Phenylisocyanat entstehen. Auch auf diese Weise resultieren 77% N. N'-Diphenylharnstoff, jetzt allerdings auf die Bildung von 1 Mol des Harnstoffs aus 2 Mol Addukt bezogen. Das entsprechende Addukt der 3. 4-Dihydreihe zeigt keine Thermochromie. Die Mesomeriestabilisierung des vollaromatischen Isochinolin-imins verursacht wohl diesen instruktiven Unterschied.

Die Hydrierung des Addukts mit Wasserstoff/Raney-Nickel ergibt 70% N. N'-Diphenylharnstoff und 54% Isochinolin. Mit der hydrierenden Spaltung der α -Diaminfunktion und der N-N-Hydrogenolyse entspricht dieser Ablauf Formel VII.



Das IR-Spektrum des Addukts zeigt keine N-H-Banden und ist dem des Addukts VIII aus N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid und Phenylisocyanat recht ähnlich, das von R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur u. H. Leitemann (31) hergestellt wurde.

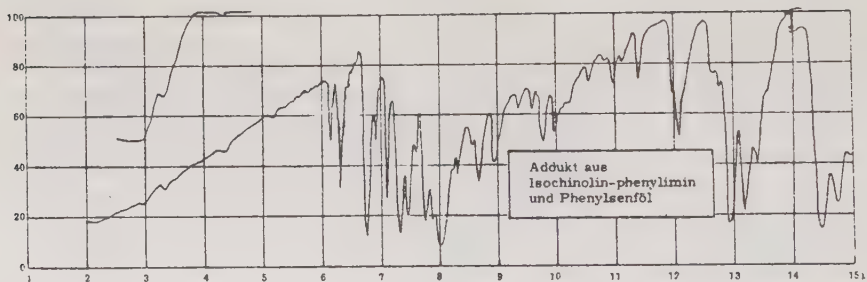


Die mit Nitrosobenzol in Dimethylformamid versuchte Überführung von VIII in VII gelingt jedoch nicht. Man isoliert 93% Ausgangsmaterial.

Mit dem Isochinolin-(p-chlorphenyl)-imin wird analog eine Ausbeute von 99% Addukt erreicht.

2. Phenylsenföl

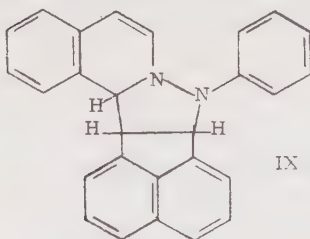
Die zu 77% isolierten farblosen Nadeln des Addukts zeigen ebenfalls keine N-H-Banden. Vorwiegend aus Analogiegründen sei auch dem Isothiocyanat-Addukt eine Fünfring-Formel zuerkannt.



Das p-Chlor-Derivat entsteht in 85proz. Ausbeute. Die Phenylsenföl-Addukte sind thermisch so empfindlich, daß man zur Darstellung einer analysenreinen Probe am besten bei Zimmertemperatur in viel Acetonitril löst und i. Vak. langsam einengt.

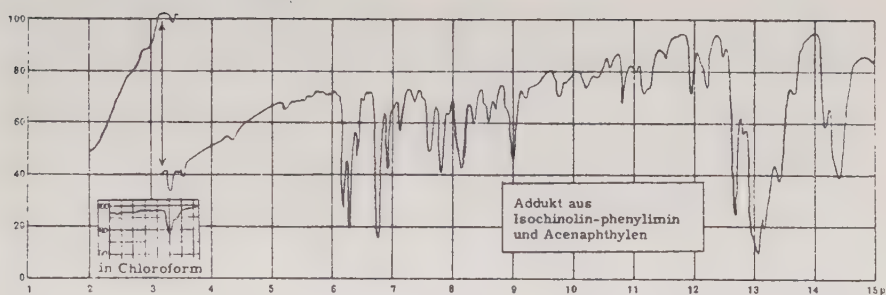
3. Acenaphthylen

Die von starker Verfärbung begleitete Adduktbildung liefert nach 2tägiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur 28% Addukt IX, das aus Acetonitril kristallisiert. Durch größeren Überschuß des Dipolarophilen kann die Ausbeute nicht gesteigert werden. Nach 3stdg. Rückflußkochen in n-Butanol mit Raney-Nickel können 41%



einer Dihydroverbindung erhalten werden, die mit dem 117^o-Isomeren des Addukts aus N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid und Acenaphthylen (R. Grashey (2)) identisch ist. Diese Überführung in einen Vertreter der 3,4-Dihydreihe schließt vor allem eine Fragmentierung unter N-N-Spaltung und Aromatisierung des Isochinolin-

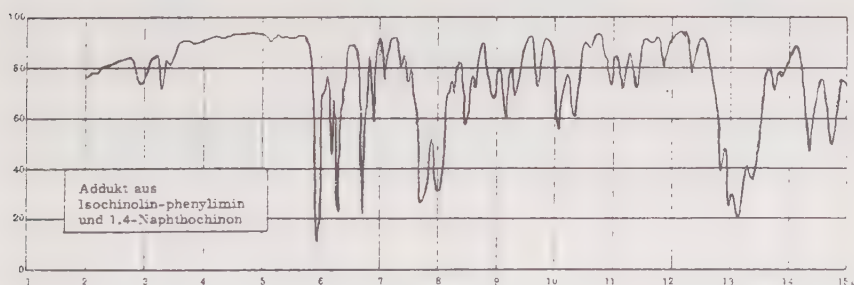
kerns aus. Das IR-Spektrum zeigt keine N-H-Banden.



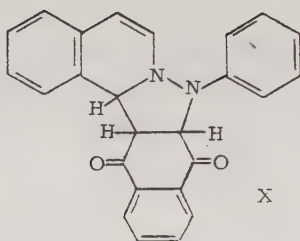
In der p-Chlorreihe gelang die Isolierung von 2 Isomeren in 21- bzw. in 4,3proz. Ausbeute, die ebenfalls keine N-H-Banden aufweisen. Vermutlich handelt es sich um die beiden möglichen diastereomeren Racemate, die aus der 1,3-cis-Addition hervorgehen können.

4. 1,4-Naphthochinon

Die Addition ergibt 61% hellgelbe Nadeln, deren IR-Spektrum keine N-H-Bande zu entnehmen ist. Schon die Stöchiometrie - es wurden nur 1,1 Moläquivalente Naphthochinon eingesetzt - legt nahe, daß es sich beim Addukt (X) um einen Abkömmling des 2,3-Dihydronaphthochinons handelt.



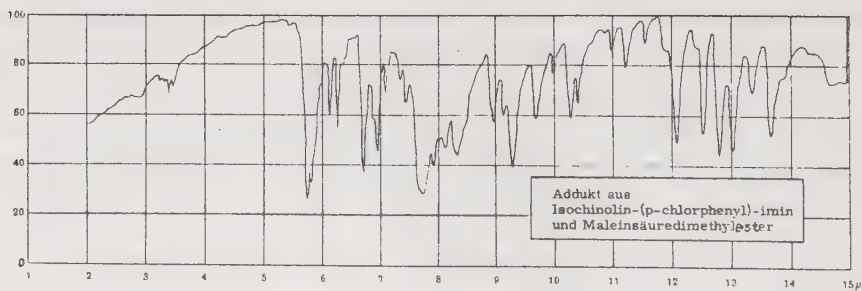
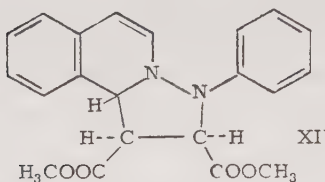
Die infrarote Carbonylbande bei 1689 cm^{-1} liegt im Bereich der 6gliedrigen aromatischen Ringketone (α -Tetralon 1681 cm^{-1}), 1,4-Naphthochinon absorbiert bei 1660 cm^{-1} . Ob das Addukt durch überschüssiges Chinon dehydriert wird, bedarf noch der Untersuchung. Das Addukt erteilt beim kurzen Aufkochen in Essigester der Lösung eine rote Farbe, die in der Kälte wieder zu Gelb verblaßt. Möglicherweise ist die 1,3-Addition auch hier reversibel.



X

5. Maleinsäuredimethylester

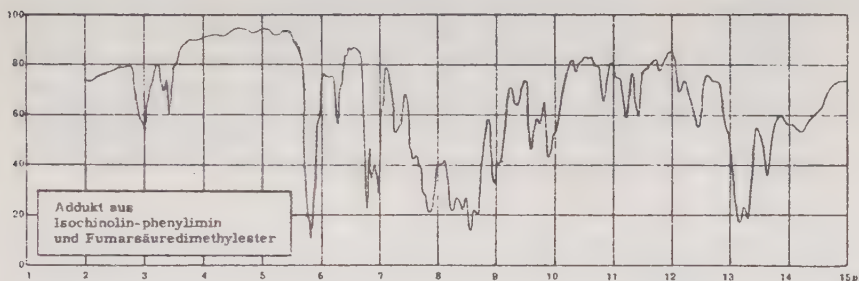
Die farblosen Blättchen des in 60proz. Ausbeute erhaltenen Addukts der p-Chlor-Reihe zeigen im IR-Spektrum ebenfalls keine NH-Schwingung, weshalb dem Addukt (XI) der Fünfring zuerkannt werden muß.



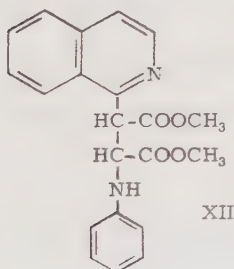
Beim Schmelzen entsteht eine rote Flüssigkeit, die sich beim Abkühlen wieder auf einen gelblichen Farbton aufhellt. Dies legt eine thermische Rückspaltung des Addukts beim Schmelzvorgang nahe. Die Carbonylschwingungen der Estergruppen liegen bei 1725 cm^{-1} bzw. 1745 cm^{-1} . Die Größe der Differenz ist angesichts Formel XI etwas erstaunlich.

6. Fumarsäuredimethylester

Die Isolierung erfolgt hier über das Pikrat, das zu 69% d. Th. erhalten wird. Das daraus freigesetzte Addukt bildet farbl. Rhomben und zeigt im IR-Spektrum



bei 3355 cm^{-1} die scharfe NH-Bande eines sek. Amins. Eine NH-Gruppe wurde bei dem analogen Addukt der p-Chlorphenyl-Reihe durch Acetylierung bzw. durch Tosylierung bestätigt. Anzeichen für eine thermische Rückspaltung können hier nicht mehr gefunden werden.



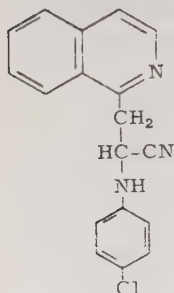
Es sei daher einstweilen die offenkettige Adduktformel XII vorgeschlagen, die unter N-N-Spaltung und Aromatisierung des Isochinolinkerns aus dem primären Fünfring entstanden ist. Daß mit Fumarsäuredimethylester ein anderes Addukt entsteht als mit Maleinsäuredimethylester, spricht für einen synchronen Ablauf des Additionsvorgangs, wobei die

ursprüngliche C=C-Doppelbindung des Dipolarophils in keiner Phase freie Drehbarkeit erlangt. Warum mit Maleinsäuredimethylester der Fünfring erhalten bleibt, während mit Fumarsäuredimethylester die offenkettige Form entsteht, kann noch nicht erklärt werden.

Die Carbonylschwingungen der Estergruppen liegen bei 1710 cm^{-1} bzw. 1725 cm^{-1} . Die niedrigere Frequenz kann durch eine Wasserstoffbrücke mit dem Anilinwasserstoff gedeutet werden.

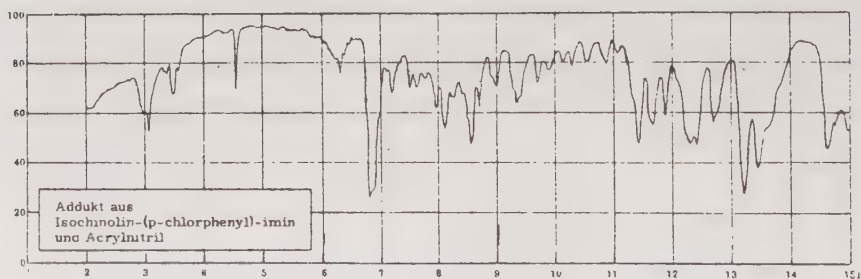
Das Addukt des Isochinolin-(p-chlorphenyl)-imins muß ebenfalls über das Pikrat gereinigt werden, das in 71% d. Th. gefällt wird. Die farblosen Rhomben der freien Adduktbase zeigen eine scharfe NH-Bande bei 3370 cm^{-1} .

7. Acrylnitril

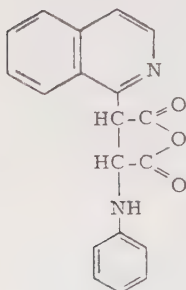


XIII

Die Addition von Acrylnitril an Isochinolin-(p-chlorphenyl)-imin führt ebenfalls zu einem zähen Harz. Auch hier reinigt man über das Pikrat, das zu 66% d. Th. erhalten wird. Die farblose freie Base zeigt eine deutliche NH-Bande bei 3340 cm^{-1} und eine messerscharfe Nitrilschwingung bei 2225 cm^{-1} . Auch diesem Addukt sei als Arbeitshypothese die offenkettige Form XIII zugeschrieben. Die Stellung der Nitrilgruppe ist noch ungeklärt.

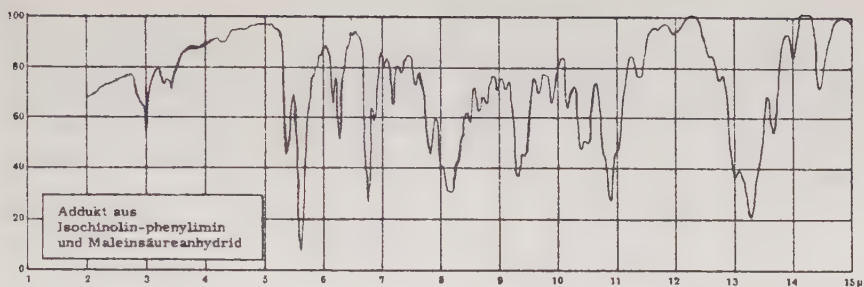


8. Maleinsäureanhydrid



XIV

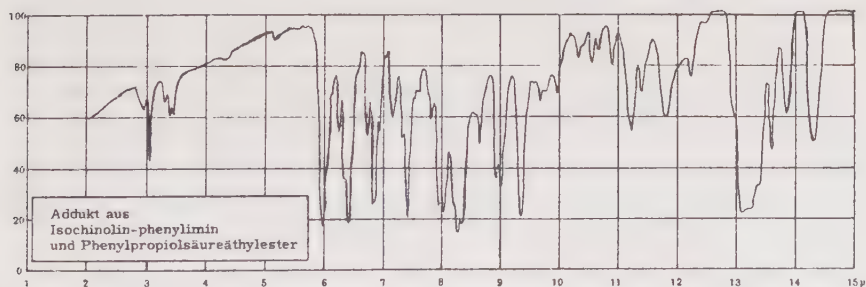
Das nicht leicht zu kristallisierende Addukt erhält man zu 63% d. Th. Das IR-Spektrum zeigt eine scharfe, mittelstarke NH-Bande bei 3340 cm^{-1} . Die Anhydridgruppierung scheint erhalten geblieben zu sein. Die aufgesplante Carbonylbande liegt im Bernsteinsäureanhydrid nach H. M. Randall et. al. (35) bei 1865 cm^{-1} und 1780 cm^{-1} . Im vorliegenden Spektrum erscheinen die Banden bei 1860 cm^{-1} und 1780 cm^{-1} .



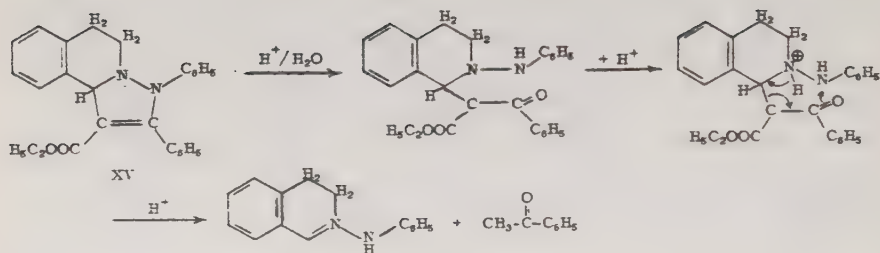
Die Acetylierbarkeit ist ein weiteres Indiz für die offenkettige Formel XIV des Addukts. Die Oxydation mit Kaliumpermanganat in Sodalösung führt nicht zu definierten Abbauprodukten. Es ist zweifellos erstaunlich und bedarf experimenteller Sicherung, daß Maleinsäure-anhydrid und Fumarsäure-dimethylester unter Ringsprengung und Aromatisierung reagieren, während im Addukt des Maleinsäure-dimethylesters der fünfgliedrige Ring erhalten bleibt.

9. Phenylpropiolsäure-äthylester

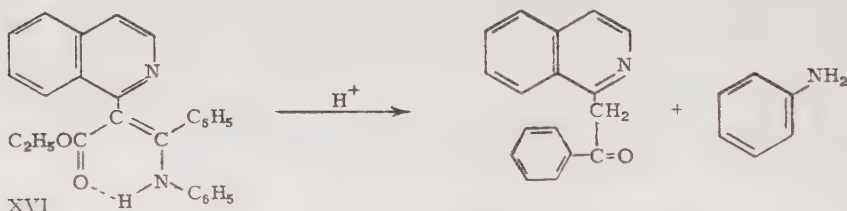
Das zu 57% isolierte Addukt des Isochinolin-phenylimins zeigt die scharfe, mittelstarke NH-Valenzschwingung eines sek. Amins bei 3295 cm^{-1} .



R. Grashey (2) zerlegte das Phenylpropiolester-Addukt des 3,4-Dihydro-isochinolin-phenylimins (XV) durch Erhitzen mit konz. Salzsäure/Äthanol in Acetophenon und N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumsalz.

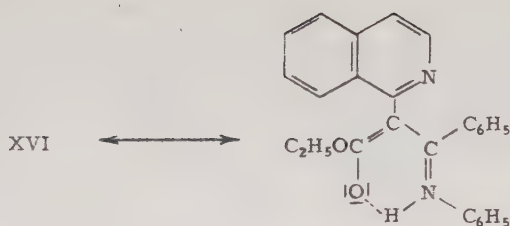


Das Auftreten von Acetophenon legt hierbei die Additionsrichtung des Dipolarophilen fest. Auch das Phenylpropionssäureäthylester-Addukt des Isochinolin-phenylimins ergibt beim Kochen mit Salzsäure in Dioxan 50% Acetophenon. Der Befund ist nicht leicht vereinbar mit der offenkettigen Formel XVI:



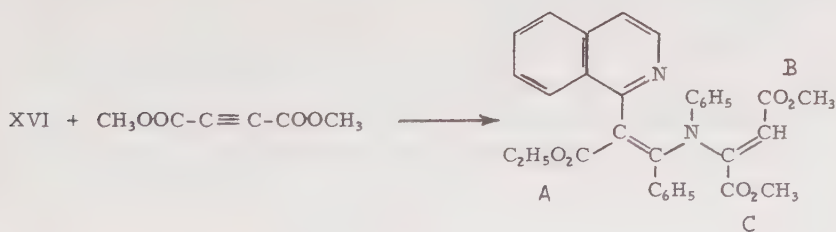
Das postulierte, bis jetzt noch nicht beschriebene 1-Phenacyl-isochinolin muß in vorläufig noch ungeklärter Weise Acetophenon freisetzen. Anilin, Isochinolin, Benzoesäure oder rückgespaltenes Isochinoliniumsalz sind nicht zu finden.

Die Carbonylschwingung des Esters liegt mit 1675 cm^{-1} im Bereich der enolisierten β -Ketoester. Man kann dies mit einer Wasserstoff-Brückenbindung erklären, welche die Carbonylgruppe des Esters mit dem Anilinwasserstoff unterhält. Außerdem ist noch ein Resonanzeffekt denkbar, durch den das freie Elektronen-paar des Anilinstickstoffs der Carbonylgruppe partiellen Einfachbindungscharakter verleiht:

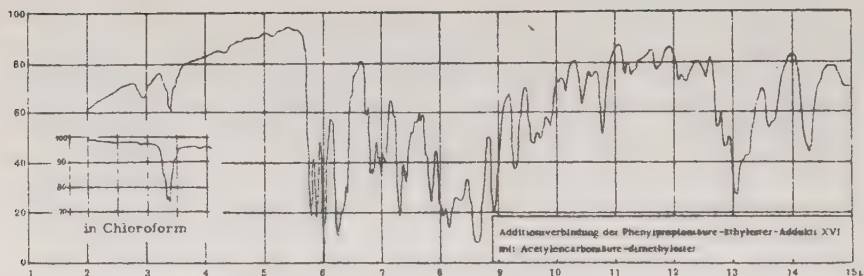


Dementsprechend weist auch die Additionsverbindung mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (XVII), die ja keine NH-Bindungen mehr enthält (s. unten) mit 1662 cm^{-1} eine sehr langwellige Estercarbonyl-Absorption auf. Hier bleibt zur Erklärung nur der Resonanzeffekt. Das Gleiche muß vom Addukt XV gelten, bei dem die Carbonylbande bei 1670 cm^{-1} gefunden wird. Die α, β -ständige Doppelbindung ist für diese langwelligen Verschiebungen nicht allein verantwortlich zu machen, da α, β -ungesättigte Ester nach L. J. Bellamy (9) bei $1717\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$ absorbieren.

Das Addukt XVI vereinigt sich mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester bei Raumtemperatur in Äther zu einer Additionsverbindung in 65proz. Ausbeute. Im IR-Spektrum verschwindet die NH-Valenzschwingung von XVI, was eine Einschiebung des elektrophilen Acetylendicarbonsäure-dimethylesters in die NH-Bindung nahelegt (XVII):

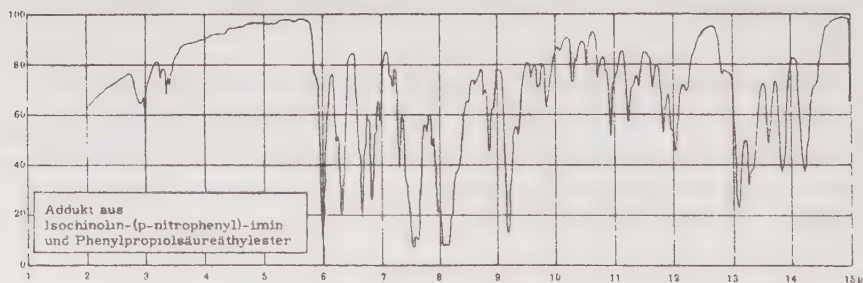


Die dreifache Aufspaltung der Estercarbonylbande deutet auf verschiedene Bindungsweisen. Das freie Elektronenpaar des Anilinstickstoffs kann mit den Carbonylgruppen A und B, nicht dagegen mit C, Resonanzbeziehungen aufnehmen.



Ersteren seien deshalb die beiden langwelligeren Banden zugeschrieben. Die Carbonylschwingung in C entspricht mit 1730 cm^{-1} der eines α, β -ungesättigten Esters.

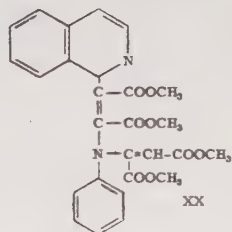
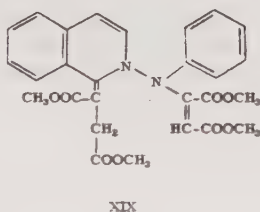
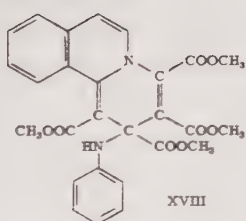
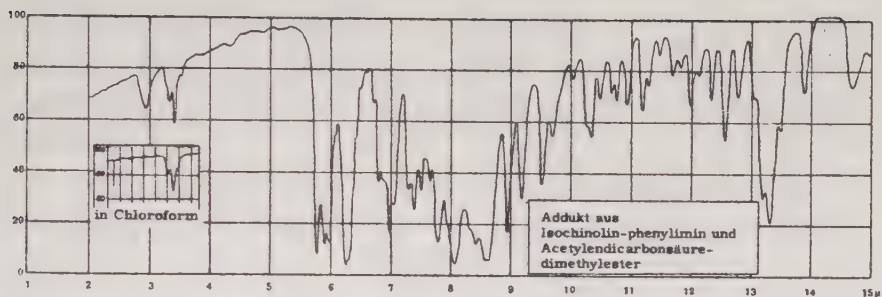
Phenylpropionsäure-äthylester addiert sich auch an das Isochinolin-(p-nitrophenyl)-imin zu 62% hellgelber Kristalle. Das IR-Spektrum der Verbindung ist



dem des Addukts XVI ähnlich. Es zeigt die NH-Valenzschwingungsbande der sek. Amine bei 3335 cm^{-1} . Auch hier ist die Carbonylbande der Estergruppe mit 1675 cm^{-1} auffallend langwellig. Die starken Valenzschwingungsbanden der aromatischen Nitrogruppe erscheinen bei 1508 cm^{-1} und 1320 cm^{-1} . Nach L. J. Bellamy (9) sind zwei starke Banden zwischen 1500 und 1560 cm^{-1} bzw. 1300 und 1350 cm^{-1} typisch für eine aromatische Nitrogruppe.

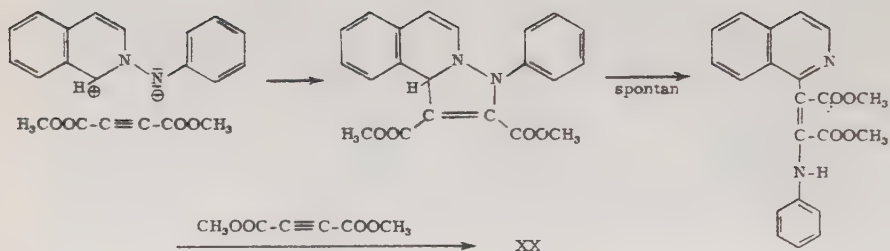
10. Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Bei den zu 21% erhaltenen farblosen Kristallen handelt es sich laut Analyse und Molekulargewicht um ein 1:2-Addukt aus Isochinolin-phenylimin und Acetylendicarbonsäure-dimethylester. Im IR-Spektrum treten keine NH-Banden auf (Chloroformlösung).



Aus diesem Grund kann Formel XVIII ausgeschlossen werden. Dagegen wäre eine Struktur XIX denkbar. Sie enthält zwei Wasserstoffatome mehr als ein 1:2-Addukt, was jedoch infolge des hohen Molekulargewichts den Wasserstoffgehalt nur von 4,79% auf 5,17% erhöht. Der gefundene Wert liegt mit 4,93% dazwischen, was Formel XIX nicht ausschließt.

Besonders plausibel erscheint Struktur XX. Ihre Entstehung wäre zu deuten mit der Addition einer Molekel des elektrophilen Acetylenesters an die NH-Bindung des Monoaddukts in folgendem Sinn:



Struktur XX ist analog der Additionsverbindung XVII (Phenylpropionsäure-äthylester-Addukt XVI + Acetylendicarbonsäure-dimethylester) aufgebaut. Auch hier zeigt die Estercarbonylbande eine dreifache Aufspaltung bei 1730 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} und 1675 cm^{-1} . Zwischen den Formeln XIX und XX kann zur Zeit noch nicht entschieden werden.

V. Experimenteller Teil

A. Synthesen substituierter Indazole

1. Indazol

Die früher gegebene Vorschrift (3) wurde rationalisiert und für größere Ansätze ausgearbeitet:

In einem 750ccm-Zweihalskolben mit Thermometer und einem doppelt durchbohrten Korkstopfen für Gaseinleitungs- und -ableitungsrohr versetzte man 90.0 g (0.82 Mol) o-Toluidin mit einem Gemisch von 90 ccm Eisessig und 180 ccm (1.77 Mol) Acetanhydrid; die Acetylierung verlief unter Selbsterwärmung. Nach Abkühlen im Eisbad (Anm. 1) nitrosierte man durch Einleiten eines kräftigen Stroms nitroser Gase, die durch Einwirkung von Salpetersäure der Dichte 1.47 auf Natriumnitrit erhalten wurden (Anm. 2); dazu brachte man in eine 1 Ltr.-Saugflasche 180 g technisches, grobkörniges Natriumnitrit, setzte mittels eines gut passenden, durchbohrten Gummistopfens (Anm. 3) einen Tropftrichter auf und ließ langsam die Säure zutropfen. Insgesamt wurden etwa 250 ccm Säure verbraucht. Die Stärke des Gasstroms regulierte man so ein, daß die Temperatur in der Reaktionsmischung stets zwischen +1 und +3° lag (Eisbad ohne Kochsalz). Es wurde Sorge getragen, daß die Temperatur möglichst an der oberen Grenze blieb. Zwischen Entwicklerflasche und Reaktionsgefäß passierte der Gasstrom eine umgekehrt geschaltete Waschflasche mit etwas Glaswolle. Nach ca. 5 Stdn. war die Nitrosierung beendet; die Lösung zeigte eine beständige schwarzgrüne Farbe, die auf überschüssiges N_2O_3 zurückzuführen ist. Wurde die Gasentwicklung nach 3-4 Stdn. träger, schaltete man auf eine zweite, mit der halben Menge beschickte Saugflasche um.

Die schwarzgrüne Lösung des Nitroso-acet-o-toluidids wurde in ein Becherglas auf 600 g Eis+Eiswasser gegossen und 2 Stdn. lose verschlossen (mit Uhrglas abdecken) im Eisbad aufbewahrt. Nach Überführung in einen Scheidetrichter nahm man das ausgeschiedene Öl durch mehrmaliges Ausschütteln in insgesamt 500 ccm Benzol auf, wusch die vereinigten organischen Lösungen mit dreimal 100 ccm Eiswasser und ließ nach Durchschütteln mit 30 ccm Methanol (zur Bindung des restlichen Acetanhydrids) lose verschlossen 1 Stde. im Eisbad stehen. Nach erneutem, gründlichem Waschen mit dreimal 100 ccm Eiswasser ließ man die kalte Lösung in einem nur lose abgedeckten Erlenmeyerkolben mit Calciumchlorid über Nacht im Kühlschrank stehen. Es ist wichtig, mit dem Ansatz frühmorgens zu beginnen, um den Versuch an einem Tag bis zu dieser Stufe durchführen zu können.

Am anderen Morgen goß man die braune Lösung vom Trockenmittel in einen 3-Ltr.-Erlenmeyerkolben ab, verdünnte unter Nachwaschen des Calciumchlorids (Dekantieren) mit weiteren 800 ccm Benzol und erwärmte die vereinigten Lösungen in einem großen Wasserbad 1 Stde. auf 35° (Innentemp., Anm. 4, 5), dann weitere 7 Stdn. auf eine Innentemp. von 40-45°. Diese Temperaturen müssen eingehalten werden, da es sonst zur Wärmestauung kommen kann (Anm. 6).

Nach Beendigung der Umsetzung kochte man auf dem Dampfbad kurz auf und zog die erkaltete Lösung im Scheidetrichter mit 200 ccm 2n Salzsäure und noch mit dreimal 50 ccm 5n Salzsäure aus. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit überschüssigem Ammoniak versetzt, wobei sich das gebildete Indazol abschied. Man ließ noch 2 Stdn. im Kühlschrank stehen, saugte ab, wusch mit Wasser und trocknete über Nacht bei 90-105° in einem mit Papier abgedeckten Becherglas. Man erhielt 55-61 g des rohen, hellbraunen Indazols mit Schmp. 144-147° (55-61% d. Th.). Zur Reinigung ist die Vakuumdestillation im Schwertkolben geeignet; sie ergab bei 170-176°/40-50 Torr (Anm. 7) 52-58 g (52-58% d. Th.) eines farbl. Indazols mit Schmp. 148°.

Anmerkungen:

- (1) Manchmal fiel hierbei ein Niederschlag von Acet-o-toluidid aus; man wartete dann, bis das Auskristallisieren beendet war, was am Abklingen der Kristallisationswärme erkannt wurde.
- (2) Die Säure (D 1.47) wurde erhalten durch Verdünnen von 200 ccm rauchender mit 70 ccm konzentrierter Salpetersäure. Die Gasanalysen wurden durch Absorbieren des N_2O_3 aus dem Gemisch mit NO mittels 50proz. Kalilauge vorgenommen. Zu diesem Zweck ließ man das zu analysierende Gas einige Minuten durch eine voll graduierte Hempel-Bürette strömen, schloß dann die Hähne der Bürette, verband sie mit einem Niveaugefäß sowie mit den Absorptionskugeln und trieb das Gasgemisch mit Wasser als Sperrflüssigkeit mehrere Male in die Schüttelgefäße und wieder zurück in die Hempel-Bürette, wo man das Volumen des überschüssigen NO maß.
- (3) Der Stopfen wurde mit einer dünnen Schicht Paraffin überzogen; bei den Schlauchverbindungen stieß überall Glas auf Glas.
- (4) Wenn man die Heizung des Wasserbades mittels Heizplatte durch einen Thermoregulator steuerte, bedurfte es nur der Einstellung der Temperaturen am Kontaktthermometer.
- (5) Die Innentemperatur war zu Beginn infolge des exothermen Charakters der Indazolbildung ca. 5-10° höher als die Badtemp.

(6) Erleichtert wurde die Temperaturkonstanz und Wärmeableitung durch Verwendung eines großen Bades.

(7) Der angegebene Druck wurde deshalb verwendet, um mit dem Siedepunkt genügend weit über den Schmp. des Indazols zu kommen.

2. 6-Methyl-indazol

In einem 500ccm-Erlenmeyerkolben versetzte man 100 g (0.82 Mol) p-Xylidin mit einem Gemisch von 90 ccm Eisessig und 110 ccm (1.08 Mol) Acetanhydrid. Die Acetylierung verlief unter Selbsterwärmung. Der beim Abkühlen entstehende Kristallbrei wurde abgesaugt, mit wenig Eisessig, dann mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umgelöst. Das so erhaltene N-Acetyl-p-Xylidin wurde in einem 750-ccm-Zweihalskolben mit einer Mischung von 90 ccm Eisessig und 90 ccm Acetanhydrid (0.88 Mol) aufgeschlämmt, nitrosiert und cyclisiert, wie bei der obigen Vorschrift zur Synthese von Indazol beschrieben. Es ist besonders zu beachten, daß die Nitrosierung in geschlossenen Gefäßen vorzunehmen ist, da beim Arbeiten in offenen Erlenmeyerkolben lediglich dunkle Öle und Harze erhalten wurden. Man erhielt 40 g (37% d. Th.) rohes, rotbraunes 6-Methyl-indazol mit Schmp. 160-170°. Nach Sublimieren und Umlösen aus Benzol resultierten 27 g (25% d. Th.) farbl. Kristalle mit Schmp. 176-177° (K.v. Auwers (4) gab den Schmp. mit 177-178° an).

3. 2-Methyl-indazol

Die Vorschrift von R. Huisgen und F. Wimmer (1) wurde in einigen Punkten verbessert und ergänzt. Statt des 40stdg. Rückflußkochens von Indazol mit Methyljodid kann man die Komponenten auch 3 Wochen bei Raumtemp. stehen lassen. Die Aufarbeitung des festen Kristallkuchens von 2-Methyl-indazoliumjodid führt zu 57% d. Th. 2-Methyl-indazol.

Eine Nebenreaktion bei der Darstellung von 2-Methyl-indazol:

Indazol wurde mit Methyljodid 40 Stdn. am Rückflußkühler gekocht und das überschüssige Methyljodid vom entstandenen 2-Methyl-indazoliumjodid abdestilliert. Nun setzte man mit Natronlauge das 2-Methyl-indazol frei und nahm in Methylenchlorid auf. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung schieden sich beim Stehen nach $\frac{1}{2}$ -2 Stdn. lange, farbl. Nadeln von 1,2-Dimethyl-indazoliumjodid aus. Das Phänomen kann so gedeutet werden, daß beim Behandeln des 2-Methyl-indazoliumjodids mit Natronlauge in einer Nebenreaktion rückwärts wieder Methyljodid abgespalten wurde. Dieses gelangte in die Methylenchloridphase, wo es dann mit dem als Hauptprodukt vorhandenen 2-Methyl-indazol das

1.2-Dimethyl-indazoliumjodid bildete. Das in dieser Nebenreaktion ebenfalls auftretende Indazol erschien beim Umlösen des 2-Methyl-indazols aus Ligroin Äther in kleinen Drusen auf den großen Kristallen des 2-Methyl-indazols, wenn man den Äther successive entfernte.

4. 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol

a) Trennung des Isomerengemischs. 5-Nitro-indazol (5) wurde mit Dimethylsulfat und Natronlauge nach K. Fries (6) methyliert. Aus einer alkoholischen Lösung von 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol wurde nach Abtrennen des schwerlöslichen 1-Methyl-5-nitro-indazols das 2-Methyl-indazol-Derivat als Pikrat gefällt und mit verd. Ammoniak wieder freigesetzt. Man erhielt das Pikrat meist in Form eines dichten, gelben Kristallkuchens mit Schmp. 148-149° (Sintern 146°). Aus 258 g rohem Isomerengemisch wurden erhalten:

49.4 g (19%) 1-Methyl-5-nitro-indazol mit Schmp. 160-162°

11.9 g (4.6%) 1-Methyl-5-nitro-indazol mit Schmp. 154-157°

73.9 g (29%) 2-Methyl-5-nitro-indazol mit Schmp. 131-132°

Durch wiederholtes Umlösen aus Methanol konnte der Schmp. des hellgelben 1-Methyl-5-nitro-indazols auf 163-164° und der des ebenfalls hellgelben 2-Methyl-5-nitro-indazols auf 132-133° gebracht werden.

1-Methyl-5-nitro-indazol bildet mit alkoholischer Pikrinsäure kein Pikrat. Statt eines solchen kristallisiert beim Abkühlen wieder das Ausgangsmaterial.

b) 5-Nitro-indazol und Methyljodid. 6.00 g 5-Nitro-indazol und 100 g Methyljodid wurden 40 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methyljodids hinterblieb das unveränderte 5-Nitro-indazol. In einem zweiten Ansatz wurde 1.00 g 5-Nitro-indazol und 2.5 ccm auf -10° gekühltes Methyljodid im Rohr eingeschmolzen und 24 Stdn. auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt spülte man mit Methylenchlorid aus dem Bombenrohr und zog die Lösungsmittel ab. Nach der üblichen Aufarbeitung (Aufnehmen in Natronlauge / Methylenchlorid) hinterblieb ein zähes, schwarzes Harz, aus dem kein methyliertes 5-Nitro-indazol erhalten werden konnte.

5. 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol aus 1- und 2-Methyl-5-nitro-indazol

a) 1-Methyl-5-amino-indazol

Man suspendierte 10.0 g (56.5 mMol) 1-Methyl-5-nitro-indazol in 500 ccm Methanol und hydrierte mit Wasserstoff und altem Raney-Nickel. In 2 Stdn.

wurden 3,9 l Wasserstoff verbraucht (ber. 3,8 l). Die nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abziehen des Lsm, hinterbleibenden Kristalle ließen sich aus Benzin umlösen. Die hellbraunen Nadeln des 1-Methyl-5-amino-indazols - 7,04 g (85% d. Th.) - schmolzen bei 152-153°.

A₃₅ 2,359 mg Substanz ergaben 0,616 ccm N₂ bei 24° und 724 Torr
C₈H₉N₃ (147,18) Gef.: N 28,59 Ber.: N 28,55

b) 2-Methyl-5-amino-indazol

Ganz analog vollzog sich die Hydrierung von 10,0 g des 2-Methyl-Isomeren in 600 ccm Methanol unter Aufnahme von 4,0 l Wasserstoff. Durch mehrmaliges Umlösen des Rückstandes aus Benzin ergaben sich 6,52 g (79% d. Th.) 2-Methyl-5-amino-indazol in fast farbl. Nadeln mit Schmp. 125°.

c) 1-Methyl-5-chlor-indazol

6,60 g (44,9 mMol) 1-Methyl-5-amino-indazol wurden mit 25 ccm 28proz. Salzsäure übergossen. Unter Rühren und Eiskühlung (Innentemp. 0-5°) ließ man eine 20proz. Lösung von Natriumnitrit in Wasser solange zutropfen, bis mit Kaliumjodid/Stärke-Papier freie salpetrige Säure nachzuweisen war. Diese Diazoniumsalzlösung gab man in einem Guß zu einer gut gerührten und auf 0° gekühlten Kupfer(I)-chlorid-Lösung (Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 170, 1/100 Ansatz). Wegen der Stickstoffentwicklung ist für diesen Reaktionsschritt ein 500ccm-Filterstutzen erforderlich. Nach Entfernen der Kühlung rührte man die Mischung 4 Stdn. bei Raumtemp. Dann wurde kurz auf 60° erwärmt, nach dem Abkühlen mit konz. Ammoniak neutralisiert und die Suspension abgesaugt. Das Filtrat schüttelte man mehrmals mit insgesamt 200 ccm Benzol durch und kochte mit den benzolischen Extrakten den getrockneten Rückstand 2 Stdn. unter Rückfluß. Die abgesaugte Lösung hinterließ nach dem Abdampfen des Benzols ein Öl, das bei 96-98°/0,4 Torr destillierte. Das farbl. Öl verfestigte sich in der Vorlage und ergab aus Benzin 3,34 g (45% d. Th.) 1-Methyl-5-chlor-indazol in kleinen, farbl. Nadeln mit Schmp. 59-60°.

A₁₇ 3,500 mg Substanz ergaben 7,44 mg CO₂ und 1,370 mg H₂O
C₈H₇N₂Cl (166,63) Gef.: C 58,01 H 4,38 N 16,58
Ber.: C 57,67 H 4,24 N 16,82

d) 2-Methyl-5-chlor-indazol

Analog wurden aus 5,74 g 2-Methyl-5-amino-indazol 2,90 g (45% d. Th.) 2-Methyl-5-chlor-indazol erhalten. Auch dieses Isomere war aus Benzin umzu-

lösen. Die derben, farbl. Spieße schmolzen bei 56-57,5°. Durch weiteres Umlösen aus Äther (Eisbad) oder Cyclohexan stieg der Schmp. auf 58-59°.

A₅₉ 3.297 mg Substanz ergaben 6.957 mg CO₂ und 1.200 mg H₂O

C₈H₇N₂Cl (166.63) Gef.: C 57.58 H 4.07

Ber.: C 57.67 H 4.24

2-Methyl-5-chlor-indazol bildet ein Pikrat mit Schmp. 151-153°; es sind feine gelbe Nadeln, die in Äthanol recht schwer löslich sind.

6. 1- und 2-Methyl-5-chlor-indazol aus 5-Chlor-indazol

a) 5-Amino-indazol

1.00 g 5-Nitro-indazol wurde in 65 ccm Essigester mit Raney-Nickel hydriert, wobei 464 ccm Wasserstoff verbraucht wurden (ber. 412 ccm). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lsm. hinterblieb eine rotbraune Kristallmasse, die nach Umlösen aus Wasser 565 mg (70% d. Th.) blaß rotviolett, sandiges 5-Amino-indazol mit Schmp. 170° lieferte (Lit. (4) 172°).

b) 5-Chlor-indazol

In einem 250ccm-Erlenmeyerkolben wurde die Lösung von 7.00 g 5-Amino-indazol in 25.5 ccm 28proz. Salzsäure unter Zugabe von 15 g Eis auf 0° gekühlt und unter Rühren mit 4.0 g Natriumnitrit in 11.5 ccm Wasser bei 0-5° diazotiert. Unter Kühlen und Rühren fügte man zu dieser Lösung eine salzsaure, auf 0° gekühlte Kupfer(I)-chlorid-Lösung (nach Org.Syntheses, Coll. Vol. I, 170 aus 18.1 g Kupfersulfat bereitet) anteilweise zu, so daß eine flotte Entwicklung von Stickstoff stattfand. Danach wurde das Eisbad entfernt, noch 4 Stdn. gerührt, über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen und am nächsten Tag kurz auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten und Neutralisieren mit konz. Ammoniak isolierte und trocknete man den Niederschlag. Das Ausschütteln des Filtrats und Auskochen des Rückstandes mit Benzol lieferte eine Lösung, aus der nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Umlösen aus Wasser 3.18 g (40% d. Th.) 5-Chlor-indazol mit Schmp. 115-116° isoliert wurden.

c) 5-Chlor-indazol und Methyljodid

1.00 g 5-Chlor-indazol und 2.5 ccm auf -10° abgekühltes Methyljodid wurden im Bombenrohr eingeschmolzen und 24 Stdn. auf 120° erhitzt. Beim Ausschütteln mit Natronlauge / Methylenchlorid blieben 600 mg eines festen Körpers in der wässrigen Schicht suspendiert, die abgesaugt und bei 250-260° Badtemperatur

pyrolysiert wurden. Man erhielt 205 mg (19% d. Th.) 1-Methyl-5-chlor-indazol mit Schmp. 60-64°. Aus der Methylenchloridphase wurden nach dem Abdampfen des Lösungsmittels, Digerieren mit warmer Natronlauge und Umlösen aus Benzin 340 mg (31% d. Th.) 2-Methyl-5-chlor-indazol mit Schmp. 54-56° erhalten.

d) 5-Chlor-indazol und Dimethylsulfat

Die Suspension von 4,00 g 5-Chlor-indazol in 15 ccm 10proz. Natronlauge erwärmte sich beim Rühren mit 2,40 ccm Dimethylsulfat rasch auf ca. 70°. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde noch eine Stde. auf 60-70° erwärmt. Man nahm die rote, ölige Schicht des Reaktionsprodukts in Methylenchlorid auf, wusch mit Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels ging das Produkt bei 143-155° Badtemp./10 Torr über. Von 2 Spitzenfraktionen zeigte die niedrigsiedende Schmp. 45-49°, die hochsiedende 54-56°. Vermischt man einige Kriställchen beider Fraktionen, so zerfließen sie. Nach dem Umlösen aus Benzin erweist sich die niedriger siedende Fraktion als 1-Methyl-5-chlor-indazol, die höher siedende Fraktion bestand hauptsächlich aus 2-Methyl-5-chlor-indazol. Die Verbindungen sind auf diese Weise nur unrein und in geringen Ausbeuten darzustellen.

7. 1- und 2-Methyl-3-methoxy-indazol

a) 1-Methyl-3-methoxy-indazol

In einem 150ccm-Zweiholzkolben mit Rührer und Rückflußkühler wurde die Lösung von 6,70 g Indazolon (50 mMol) in einer aus 2,8 g (70 mMol) Natriumhydroxid und 14 ccm Wasser bereiteten Natronlauge unter Rühren mit 4,75 ccm (50 mMol) Dimethylsulfat versetzt. Nach etwa 10 Sek. erwärmte sich die Mischung auf etwa 80-90° und begann nach ca. 1 Min. wieder abzukühlen. Die erkaltete Mischung methylierte man nochmals mit 2,8 g Natriumhydroxid in 2 ccm Wasser und 4,75 ccm Dimethylsulfat. Zur Zerstörung von überschüssigem Dimethylsulfat wurde noch 30 Min. auf 60-70° erwärmt. Nach dem ersten Methylierungsschritt war die Mischung noch homogen (N-Methyl-indazolon), nach der zweiten Methylierung bildete sich allmählich auf der wäßrigen Schicht eine ölige Phase. Der ölige Anteil wurde in Chloroform eingeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, mit Aluminiumoxid kurz durchgeschüttelt und vom Chloroform befreit. Das Öl konnte durch Destillation in 1,05 g (13% d. Th.) 1-Methyl-3-methoxy-indazol und in 3,70 g (46% d. Th.) 1,2-Dimethyl-indazolinon-(3) mit Sdp. 156-158°/2-3 Torr (118°/10⁻² Torr) ge-

trennt werden. Das farbl. Öl des 1-Methyl-3-methoxy-indazols erstarrte nach Abtrennen der geringen Mengen 2-Methyl-3-methoxy-indazol als Pikrat (S. 54) bei 19-20° zu tafelförmigen Kristallen, zeigte einen Brechungsindex n_D^{25} 1.5688 und bildete ein orangefarbenes Pikrat mit Schmp. 89-90°. Das 1,2-Dimethyl-indazolinon-(3) fiel zunächst als blau fluoreszierendes, farbl. Öl an und erstarrte zu dichten, farbl. Kristallen, die ab 50° sinterten und bei 65° geschmolzen waren. Sie ließen sich aus Benzin umlösen und bildeten ein gelbes Pikrat mit Schmp. 127°.

Analyse des 1-Methyl-3-methoxy-indazols:

A₁₄ 4.735 mg Substanz ergaben 11.000 mg CO₂ und 2.750 mg H₂O
1.826 mg Substanz ergaben 0.291 ccm N₂ bei 25° und 725 Torr

C ₉ H ₁₀ N ₂ O (162.20)	Gef.:	C 66.28	H 6.50	N 17.41
	Ber.:	C 66.65	H 6.22	N 17.28

Analyse des Pikrats von 1,2-Dimethyl-indazolinon-(3)

A₃₇ 3.262 mg Substanz ergaben 5.520 mg CO₂ und 1.020 mg H₂O
3.401 mg Substanz ergaben 0.554 ccm N₂ bei 25° und 722 Torr

C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₈ (391.30)	Gef.:	C 46.18	H 3.50	N 17.73
	Ber.:	C 46.04	H 3.35	N 17.90

Auch bei 240° wurde eine thermische Umlagerung des 1-Methyl-3-methoxy-indazols nicht beobachtet.

1-Methyl-3-methoxy-indazol und konz. Salzsäure

Zum Strukturbeweis wurden 300 mg 1-Methyl-3-methoxy-indazol mit 5 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierten farbl. Nadeln, die beim Versetzen mit verd. Natronlauge in Lösung gingen. Man säuerte mit Eisessig an und sammelte die farbl. feinen Kristalle auf der Nutsche. Das mit Wasser gewaschene und getrocknete 1-Methyl-indazolon wog 254 mg (93% d. Th.) und zeigte Schmp. 154-156°. Die Mischprobe mit einem nach H. Milrath (8) aus Indazolon und Dimethylsulfat hergestellten Präparat zeigte keine Depression. Des weiteren sind die IR-Spektren identisch.

b) 2-Methyl-3-methoxy-indazol

26.8 g (200 mMol) Indazolon wurden in 1 l Methanol gelöst und mit der ätherischen Lösung von 2 Mol Diazomethan (36) portionsweise versetzt, wobei die

Temperatur bei 20–30° blieb. Der Überschuß an Diazomethan ist wegen des Arbeitens in methanolischer Lösung erforderlich. Nach 3tägigem Aufbewahren bei Raumtemperatur destillierte man den Äther ab, wobei die gelbe Farbe des ersten Anteils noch überschüssiges Diazomethan anzeigte. Der hellgelbe Rückstand wurde in Äthanol aufgenommen und mit äthanolischer Pikrinsäure gefällt: 10.2 g (16% d. Th.) gelbes Pikrat des 2-Methyl-3-methoxy-indazols in sehr feinen Kriställchen mit Schmp. 174–176° (Sintern 170°). Die Verbindung kann aus viel Äthanol umgelöst werden, ohne daß der Schmp. merklich ansteigt.

A₄₂ 3.242 mg Substanz ergaben 5.470 mg CO₂ und 1.100 mg H₂O
3.228 mg Substanz ergaben 0.534 ccm N₂ bei 24° und 721 Torr

C₉H₁₀N₂O · C₆H₃N₃O₇ (391.30) Gef.: C 46.04 H 3.80 N 18.04
Ber.: C 46.04 H 3.35 N 17.90

Das Pikrat wurde mit verd. Natronlauge/Methylenchlorid zerlegt; die Destillation ergab 4.27 g (84% d. Th., bezogen auf das Pikrat) 2-Methyl-3-methoxy-indazol als farbl. Öl mit Sdp. 160° (Badtemp.)/12 Torr und einem Brechungsindex n_D^{25} 1.5911.

A₂₂ 4.834 mg Substanz ergaben 11.790 mg CO₂ und 2.680 mg H₂O
2.950 mg Substanz ergaben 0.466 ccm N₂ bei 23° und 716 Torr

C₉H₁₀N₂O (160.20) Gef.: C 66.56 H 6.20 N 17.16
Ber.: C 66.65 H 6.21 N 17.28

Das IR-Spektrum von 2-Methyl-3-methoxy-indazol enthält weder N-H- noch Carbonyl-Banden, dagegen 2 starke Banden bei 8.02 µ und 8.93 µ, die nach L.J. Bellamy (9) typisch für Arylalkyläther sind.

Beim längeren Aufbewahren an der Luft geht die Verbindung in ein Monohydrat über, das sich durch Aufbewahren über Phosphorpentoxid wieder quantitativ entwässern läßt. Analyse des Monohydrats:

A₄₆ 3.057 mg Substanz ergaben 6.722 mg CO₂ und 1.850 mg H₂O

C₉H₁₀N₂O · H₂O (180.2) Gef.: C 60.01 H 6.77
Ber.: C 59.99 H 6.72

Die farbl. Kristalle des Monohydrats schmelzen bei 51–52.5°. Das Kristallwasser läßt sich beim Aufbewahren über Phosphorpentoxyd wieder quantitativ entfernen.

2-Methyl-3-methoxy-indazol als Verunreinigung aus 1-Methyl-3-methoxy-indazol

4,47 g rohes 1-Methyl-3-methoxy-indazol (durch Methylieren von Indazolon mit Dimethylsulfat nach S. 51 hergestellt) löste man in 10 ccm 95proz. Äthanol und fällte das als Verunreinigung enthaltene 2-Methyl-3-methoxy-indazol als Pikrat. Nach dem Umlösen aus viel Äthanol wurden 35 mg (0,32%, bezogen auf das Gemisch, 0,04%, bezogen auf Indazolon) feine, gelbe Kristalle mit Schmp. 175° erhalten. Das isolierte Pikrat ist in Äthanol außerordentlich schwerlöslich, im Gegensatz zu dem in Alkohol leichtlöslichen Pikrat des 1-Methyl-3-methoxy-indazols.

3-Methoxy-indazol

2,68 g (20 mMol) Indazolon wurden in einem Gemisch von 120 ccm Methanol und 30 ccm Äther gelöst, mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt und 3 Tage aufbewahrt. Die aus 10 g Nitroso-methylharnstoff bereitete Lösung von Diazomethan (36) enthielt etwa 2,8 g (66,5 mMol) Diazomethan. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel hinterblieb ein rotes Öl, das bei 160-175°/14 Torr destillierte und zu farbl. Kristallen erstarrte. Die Verbindung löste sich leicht in Äther und Eisessig, nicht in Wasser oder Natronlauge. Zur Reinigung wurde in Eisessig gelöst und vorsichtig mit Wasser angespritzt (Eis-Kochsalz-Bad). Auf diese Weise konnten 1,05 g (36% d. Th.) farbl. 3-Methoxy-indazol mit Schmp. 103-104° erhalten werden. Lösen in Eisessig und langsames Verdunsten führt zu dicken Tafeln.

A₂₁ 3.240 mg Substanz ergaben 7.660 mg CO₂ und 1.540 mg H₂O
3.787 mg Substanz ergaben 0.669 ccm N₂ bei 24° und 713 Torr

C ₈ H ₈ N ₂ O (148,17)	Gef.:	C 64,52	H 5,32	N 19,05
	Ber.:	C 64,86	H 5,44	N 18,92

3-Methoxy-indazol und Methyljodid

Man kochte 500 mg 3-Methoxy-indazol mit 10,0 g Methyljodid 40 Stdn. unter Rückfluß, vertrieb das überschüssige Methyljodid und digerierte den Rückstand mit Natronlauge. Beim Ausschütteln mit Methylenchlorid und Abdampfen des Lsm. wurden 440 mg (73-74% d. Th.) 3-Methoxy-indazol mit Schmp. 103° zurückerwonnen.

In einem weiteren Versuch erhitzte man 2,00 g 3-Methoxy-indazol mit 8,0 ccm Methyljodid im Rohr 15 Stdn. auf 110°. Beim Aufarbeiten wie oben hinterblieb ein Öl, dessen Destillation bei 140-150° Badtemp. / 0,2 Torr 1,74 g (81% d. Th.) 1,2-Dimethyl-indazolinon-(3) mit Schmp. 65° ergab.

8. 3-Amino-2-methyl-indazol

a) 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3)

160 mg (1.0 mMol) 2-Methyl-indazol-aldehyd-(3) wurden mit frisch gefälltem Silberoxid (aus 1.00 g Silbernitrat und Natronlauge) in einer Lösung von 450 mg Natriumhydroxid in 17 ccm 50proz. Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen und Absaugen wurde der Alkohol abdestilliert. Man säuerte die wäßrige Lösung mit Eisessig an und saugte die Kristalle ab. Umlösen aus Essigester gab 106 mg (60% d. Th.) 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) in farbl. Blättchen mit Zersp. 219°.

b) 3-Amino-2-methyl-indazol

352 mg (2.0 mMol) 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) wurden mit 2.0 ccm frisch destilliertem Thionylchlorid 30 Min. unter Rückfluß gekocht und vom Überschuß des Thionylchlorids i. Vak. befreit. Das feste Säurechlorid löste man in 8 ccm trockenem Aceton und versetzte mit 196 mg (4 mMol) Lithiumazid. Die Lösung färbte sich gelbbraun und die Temp. stieg auf ca. 45° an. Alsdann wurde 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtrierte die erkaltete Reaktionsmischung und kochte das Filtrat mit 4 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. am Rückflußkühler. Der Eindampfdruckstand wurde in wenig Wasser gelöst und mit Chloroform und konz. Ammoniak geschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete organische Phase hinterließ nach dem Entfernen des Lsm. eine braune Kristallmasse, die man mit wenig Äther digerierte und aus Benzol unter Zusatz von basischem Aluminiumoxid umlöst; 81 mg (28% d. Th.) blaßrosa gefärbtes, feinkristallines 3-Amino-2-methyl-indazol mit Schmp. 165-166°.

A₃₈ 3.703 mg Substanz ergaben 2.080 mg H₂O und 8.840 mg CO₂

3.433 mg Substanz ergaben 0.885 ccm N₂ bei 25° und 724 Torr

C₈H₉N₃ (147.18) Gef.: C 65.15 H 6.28 N 28.13

Ber.: C 65.29 H 6.16 N 28.55

9. 2-Benzyl-indazol-aldehyd-(3)

In einem 50ccm-Kolben mit Claisen-Aufsatz wurden 5.40 g (40 mMol) N-Methylformanilid (nach L. F. Fieser und J. E. Jones (45) aus N-Methyl-anilin und Ameisensäure hergestellt) bei 20-25° unter Rühren während 10 Min. mit 6.12 g (40 mMol) POCl₃ versetzt. Darnach rührte man bei gleicher Temp. noch 1 Stde. weiter. Bei 25-30° ließ man eine Lösung von 4.16 g (20 mMol) 2-Benzyl-indazol

in 10 ccm Chlorbenzol in 10 Min. zutropfen und rührte weitere 30 Min. bei 25-30° und 2 Stdn. bei 35°. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 g Eis gegossen und 3 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Abpuffern mit Natriumacetat extrahierte man mehrmals mit Äther. Die Lösungsmittel, Methylanilin und überschüssiges N-Methyl-formanilid wurden abdestilliert und der braune ölige Rückstand 2 Stdn. mit 100 ccm Salzsäure (50 ccm konz. Salzsäure + 50 ccm Wasser) gerührt. Der hellbraune Rückstand wurde abfiltriert und mit weiteren 100 ccm Salzsäure gleicher Konzentration 2 Stdn. verrührt. Man saugte ab, wusch mit 2n Salzsäure, dann mit Wasser und trocknete: 2.01 g (42% d. Th.) fast farbl. Rohprodukt mit Schmp. 89-92°. Aus Ligroin (80-110°) mit etwas basischem Aluminiumoxid erhielt man 1.69 g (36% d. Th.) farbl. Nadeln des 2-Benzyl-indazol-aldehyd-(3) mit Schmp. 95-96°.

A₂₆ 3.920 mg Substanz ergaben 10.972 mg CO₂ und 1.930 mg H₂O
2.492 mg Substanz ergaben 0.265 ccm N₂ bei 23° und 722 Torr

C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O (236.28)	Gef.:	C 76.38	H 5.51	N 11.65
	Ber.:	C 76.25	H 5.12	N 11.86

Die sauren Extrakte wurden mit konz. Ammoniak übersättigt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Auszüge wusch man mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte das Lsm. ab. Aus dem braunen Öl wurde durch Destillation im HV unverändertes 2-Benzyl-indazol zurückgewonnen. Nach Umlösen aus Äther (Eisbad) 1.21 g (29%) farbl. 2-Benzyl-indazol mit Schmp. 70°. Bezogen auf verbrauchtes 2-Benzyl-indazol errechnet sich eine Ausbeute von 50% 2-Benzyl-indazol-aldehyd-(3).

B. Die Bestimmung der Dipolmomente

a) Bestimmung der Dielektrizitätskonstanten

Die Beschreibung der verwendeten Apparatur und des Meßvorgangs findet sich in der Dissertation H. H. Ott, München 1958.

Das verwendete Benzol wurde mehrere Stdn. im Umlauf über Natrium getrocknet (37).

Für die Dielektrizitätskonstante des reinen Benzols legte man den Wert $\epsilon = 2.2726$ bei 25° zugrunde (38)

Die zu messenden Indazole wurden in Substanz eingewogen und in der Meßzelle gelöst. In allen Fällen überprüfte man die Konzentrationsabhängigkeit der Dielektrizitätskonstanten durch eine zweite Meßserie.

b) Bestimmung der Dichten

Die Dichten von jeweils 5 benzolischen Lösungen der Indazole wurden pyknometrisch ermittelt. Die Dichte/Konzentrationskurven erwiesen sich in diesem Bereich als linear.

Auswertung der Messungen:

Die Molpolarisation der Indazole bei unendlicher Verdünnung wurde nach dem Näherungsverfahren von G. Hedestrand (39) errechnet:

$$P_{2\infty} = \frac{3 M_1}{d_1(\epsilon_1+2)} \left(\frac{\Delta\epsilon}{\gamma_2} \right)_{\infty} + \frac{(\epsilon_1-1)}{(\epsilon_1+2)} \left[\frac{M_2}{d_1} - \frac{M_1}{d_1^2} \left(\frac{\Delta d}{\gamma_2} \right) \right]$$

Darin bedeuten M_1 und M_2 die Molekulargewichte von Lösungsmittel und zu messender Substanz, ϵ_1 und d_1 Dielektrizitätskonstante und Dichte des Lösungsmittels, $(\Delta\epsilon/\gamma_2)_{\infty}$ und $(\Delta d/\gamma_2)$ die Steigungen von DK/Molenbruch- und Dichte/Molenbruch-Funktion. Einsetzen der Werte von Benzol bringt die Gleichung in die folgende Form:

$$P_2 = 14.693 (\Delta\epsilon/\gamma_2)_{\infty} + 0.3409 M_2 - 30.49 (\Delta d/\gamma_2)$$

Die Werte von $(\Delta\epsilon/\gamma_2)_{\infty}$ und $(\Delta d/\gamma_2)$ wurden graphisch ermittelt.

Indazolderivat	DK-Messung				Dichte-Messung	
	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ	$\gamma_2 \cdot 10^3$	d
<u>1-Methyl-</u>	1.706	2.2796	1.688	2.2804	3.794	0.87504
<u>indazol</u>	4.851	2.2936	3.946	2.2908	7.088	614
$C_8H_8N_2$ (132.160)	7.662	2.3054	7.112	2.3048	9.527	690
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 4.33$	10.75	2.3178	10.24	2.3186	13.304	812
$\Delta d/\gamma_2 = 0.317$	13.77	2.3306	13.35	2.3323	17.04	928
$P_2 = 99.00$	16.73	2.3440	16.45	2.3457		
<u>2-Methyl-</u>	1.635	2.2893	1.266	2.2854	3.696	0.87516
<u>indazol</u>	3.188	2.3054	2.489	2.2982	7.574	646
$C_8H_8N_2$ (132.160)	4.792	2.3192	3.839	2.3108	9.996	732
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 9.67$	6.209	2.3333	5.024	2.3223	13.55	852
$\Delta d/\gamma_2 = 0.342$	6.782	2.3404	6.280	2.3343	16.65	960
$P_2 = 176.72$	7.452	2.3458	7.509	2.3460		

Für die Messung der Dielektrizitätskonstanten und der Dichten danke ich Fr. I. Wimmer und Herrn H. Huber

Indazolderivat	DK-Messung				Dichte-Messung	
	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ	$\gamma_2 \cdot 10^3$	d
<u>1-Methyl-5-</u>	0.7476	2.2942	0.7958	2.2937	2.5448	0.87564
<u>nitro-indazol</u>	1.522	2.3129	1.485	2.3119	3.9375	660
$C_8H_7N_3O_2$ (177.16)	2.184	2.3340	2.244	2.3316	6.0586	812
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 25.65$	2.972	2.3498	2.922	2.3493	7.5833	920
$\Delta d/\gamma_2 = 0.708$	3.733	2.3693	3.688	2.3698	5.2406	756
$P_2 = 415.8$	4.457	2.3886	4.313	2.3860		
			4.988	2.4028		
<u>2-Methyl-5-</u>	1.874	2.3560	1.272	2.3320	2.4303	0.87564
<u>nitro-indazol</u>	2.988	2.4053	2.446	2.3816	3.5222	640
$C_8H_7N_3O_2$ (177.16)	4.070	2.4532	3.559	2.4313	4.7672	734
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 43.95$	5.288	2.5061	4.821	2.4885	6.1844	830
$\Delta d/\gamma_2 = 0.718$	6.368	2.5532	5.930	2.5377	7.7925	948
$P_2 = 684.3$	7.619	2.6070	7.134	2.5909		
<u>1-Methyl-5-</u>	1.320	2.2819	1.247	2.2809	2.401	0.87520
<u>chlor-indazol</u>	3.235	2.2947	3.224	2.2938	3.6325	600
$C_8H_7N_2Cl$ (166.609)	5.172	2.3073	5.194	2.3063	4.4085	646
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 6.475$	7.052	2.3194	7.134	2.3199	6.234	758
$\Delta d/\gamma_2 = 0.628$	8.964	2.3320	9.108	2.3314	5.1062	690
$P_2 = 132.79$	10.91	2.3422	11.02	2.3440		
<u>2-Methyl-5-</u>	1.249	2.2923	1.276	2.2921	2.0174	0.87508
<u>chlor-indazol</u>	2.476	2.3123	2.522	2.3138	3.296	582
$C_8H_7N_2Cl$ (166.609)	3.724	2.3320	3.654	2.3300	4.0835	622
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 16.15$	5.000	2.3531	4.956	2.3515	5.4265	696
$\Delta d/\gamma_2 = 0.547$	6.274	2.3733	6.212	2.3719	2.3596	526
$P_2 = 277.4$	7.451	2.3930	7.474	2.3918		
<u>1-Methyl-3-</u>	2.317	2.2807	2.693	2.2822	2.6404	0.87504
<u>methoxy-indazol</u>	4.971	2.2895	5.332	2.2924	4.9368	592
$C_9H_{10}N_2O$ (160.20)	7.704	2.2984	8.001	2.3015	8.9174	762
$\Delta\epsilon/\gamma_2 = 3.385$	10.420	2.3080	10.656	2.3103	13.055	930
$\Delta d/\gamma_2 = 0.414$	13.096	2.3173	13.311	2.3191		
$P_2 = 92.4$	15.710	2.3267	15.853	2.3277		

Indazolderivat	DK-Messung				Dichte-Messung	
	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ	$\gamma_2 \cdot 10^3$	ϵ	$\gamma_2 \cdot 10^3$	d
<u>2-Methyl-3-</u>	2.215	2.3025	1.6030	2.2964	2.7690	0,87570
<u>methoxy-</u>	3.797	2.3243	3.1543	2.3187	4.4222	654
<u>indazol</u>	5.437	2.3474	4.3473	2.3438	6.7180	750
$C_9H_{10}N_2O$ (160.20)	7.037	2.3690	6.4884	2.3655	11.270	935
$\Delta \epsilon / \gamma_2 = 13.81$	8.636	2.3894	8.1850	2.3902		
$\Delta d / \gamma_2 = 0.437$	10.712	2.4174	9.764	2.4108		
$P_2 = 244.9$						

C. Die Bestimmung der Basizitätskonstanten

Der gegen Chromsäure stabilisierte, über eine Füllkörperkolonne destillierte und anschließend durch Ausfrieren gereinigte Eisessig war mit einem Erstarrungspunkt von 16.5° wasserfrei. Die n/10 Perchlorsäure wurde nach P. C. Markunas und J. A. Riddick (40) bereitet und eingestellt. 0.5 mMol (102.12 mg) Kaliumhydrogenphthalat verbrauchten hierbei 4.99 bzw. 5.005 ccm der Maßlösung, die somit als 0.100n anzusprechen war. Meßgefäß war ein 30ccm-Weithals-Erlenmeyerkolben, der die zu vermessende Lösung aufnahm und in den folgende Teile eintauchten:

1. Eine Metrohm-Glaselektrode EA 109.
2. Eine Brücke, die mit einer übersättigten Lösung von Lithiumchlorid in Eisessig (mit Gelatine stabilisiert) beschickt war. Diese zeigte bei einer Gesamtlänge von ca. 30 cm einen inneren Durchmesser von etwa 3 mm. Der für die Größe des Diffusionspotentials wichtige Abschluß der Brücke bestand aus Schliffhülsen entsprechender Größe mit passenden Schliffstopfen, die mit der Brückenflüssigkeit gedichtet wurden.
3. Ein Thermometer mit Halbgradskala.

Die Brücke führte durch den einen Tubus eines 50ccm-Zweihalskolbens in eine gesättigte, wäßrige Kaliumchloridlösung. Durch die zweite Schliffhülse tauchte als Bezugssystem eine gesättigte Kalomel-Elektrode (Metrohm EA 404) ein. Von der Glaselektrode und der Kalomel-Elektrode führten die Pole zu einem Röhrenvoltmeter (L. Püsl, München) mit einem Skalenbereich von 0-800 mV. Der Ablesefehler ist bei diesem Gerät kleiner als 1 mV.

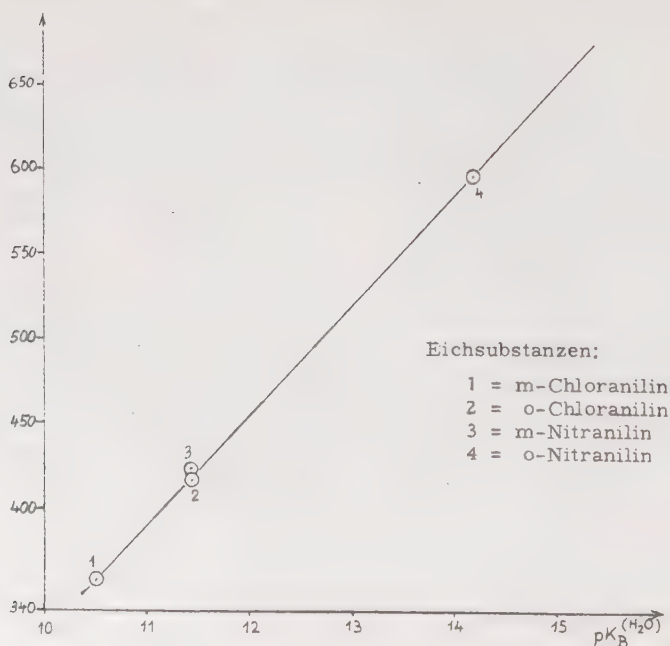
Die Messungen wurden auf folgende Weise vorgenommen: Man wog 1 mMol der zu untersuchenden Verbindung in das 30ccm-Kölbchen ein, löste in 20 ccm Eisessig und neutralisierte zur Hälfte durch Zugabe von 5,00 ccm der 0,100n Perchlorsäurelösung aus einer Mikrobürette. Nach vorsichtigem Umschwenken (auf Rühren während der Messung konnte verzichtet werden) setzte man die Lösung in die Meßanordnung ein. Nach 2 Min. wurde die Potentialdifferenz abgelesen. Die Temp. betrug stets 20-21°. Jede Substanz wurde doppelt bestimmt. Sämtliche hier angeführten Messungen wurden am gleichen Tag vorgenommen.

Eine Eichkurve gründet sich auf folgende Testverbindungen:

	mg	$pK_B(H_2O)$	mV
o-Nitranilin	138.13	14.2	595, 594
m-Nitranilin	138.13	11.4	417, 418
o-Chloranilin	127.59	11.4	415, 416
m-Chloranilin	127.59	10.5	358, 358

Die abgelesenen mV-Werte ergeben bei Auftragung gegen die der Lit. (19) entnommenen $pK_B(H_2O)$ eine Gerade.

Eichkurve zur potentiometrischen Bestimmung der Basizitätskonstanten



Die Isomerenpaare der N-Methyl-indazole lieferten folgende Ergebnisse:

	mg	mV	$pK_B(H_2O)$	ΔpK
1-Methyl-indazol	132.17	526, 527	13.1	1.8
2-Methyl-indazol	132.17	409, 407	11.3	
1-Methyl-5-chlor-indazol	166.63	583, 582	14.0	1.7
2-Methyl-5-chlor-indazol	166.63	474, 473	12.3	
1-Methyl-5-nitro-indazol	177.17	665, 664	15.3	1.7
2-Methyl-5-nitro-indazol	177.17	560, 558	13.6	
1-Methyl-3-methoxy-indazol	162.20	564, 563	13.7	3.6
2-Methyl-3-methoxy-indazol	162.20	345, 345	10.1	

D. Tricyclochinazolin

1. Zur Darstellung von Tricyclochinazolin

Indazolylnatrium und o-Amino-benzonitril

1.50 g (12.7 mMol) Indazol wurde in 40 ccm abs. Dioxan mit 320 mg Natrium (13.9 mMol) auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich fast alles Natrium gelöst hatte. Man entfernte das überschüssige Natrium und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das zurückbleibende Indazolylnatrium wurde mit 1.50 g o-Amino-benzonitril vermischt und am Steigrohr, oben mit Natronkalkrohr verschlossen, 2 Stdn. auf 300° erhitzt. Dabei entwich Ammoniak und aus der allmählich festwerdenden Reaktionsmasse wuchsen die typischen, gelben Nadeln von Tricyclochinazolin. Eine nennenswerte Verkohlungs- trat im Gegensatz zur Tricyclochinazolin-Bildung nach (1) nicht ein. Die erkaltete Reaktionsmischung wurde mit verd. Salzsäure ausgekocht, wobei ein fester Körper zurückblieb, der nach dem Extrahieren mit Trichloräthylen aus der Hülse 508 mg (19% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 316° lieferte.

Man extrahierte aus dem Filtrat mit konz. Ammoniak und Methylenchlorid die Basen. Nach dem Abdampfen des Solvens konnte aus dem Rückstand mit Äther ein Produkt herausgelöst werden, das bei der üblichen Reinigung (S. 66) 1.20 g (40% d. Th.) 2-(o-Aminophenyl)-chinazolin-(4)-imin mit Schmp. 96-98° ergab (siehe unten).

Indazol und Kupfer(I)-chlorid mit Natriumchlorid als Füllstoff

5.00 g Indazol und 5.00 g Kupfer(I)-chlorid wurden mit 10.0 g Natriumchlorid vermischt und 2 Stdn. auf 300° erhitzt. Man zerrieb die erkaltete Reaktionsmischung und erhielt nach Auswaschen mit Trichloräthylen 3.27 g (72% d.Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 314°. Bei einem zweiten Ansatz lieferte ein Gemisch von 20.0 g Indazol, 20.0 g Kupfer(I)-chlorid und 60 g Kochsalz nach 3 Stdn. bei 300-310° 13.2 g (73% d.Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 314°.

Indazol und Kupfer(I)-chlorid mit Seesand als Füllstoff

5.00 g Indazol und 5.00 g Kupfer(I)-chlorid wurden mit 10 g Seesand fein zerrieben und 90 Min. auf 300° erhitzt. Die erkaltete und zerkleinerte Reaktionsmasse ergab nach dem Extrahieren mit Trichloräthylen 3.07 g (68% d.Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 315°.

Indazol und Kupfer(I)-chlorid in Lösung

1.18 g Indazol und 1.0 g Kupfer(I)-chlorid wurden in 12 g Chinolin 6 Stdn. am Steigrohr gekocht. Die Mischung färbte sich dunkel. Man entfernte das Lsm. i. Vak. und extrahierte den kohligen Rückstand mit Trichloräthylen. Tricyclochinazolin konnte nicht erhalten werden. Denselben Mißerfolg hatten analoge Versuche mit Chinaldin, Lepidin und Acridin als Lösungsmittel.

o-Amino-benzonitril und Phosphorpentoxid in 2.3-Dimethylnaphthalin

354 mg (3.0 mMol) o-Amino-benzonitril löste man unter Erwärmen in 10 g 2.3-Dimethylnaphthalin, fügte 710 mg (5 mMol) Phosphorpentoxid zu und erhitzte 2 Stdn. auf 260°. Nach dem Erkalten wurde das 2.3-Dimethylnaphthalin mit Äther herausgelöst und der Rückstand mit Trimethylnaphthalin mit Äther herausgelöst und der Rückstand mit Trichloräthylen extrahiert: 20.5 mg (6.4% d.Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 315°. Mischschmp. und IR-Analyse bewiesen die Identität.

2. Katalysatoren der Tricyclochinazolin-Bildung

Indazol und kolloidales Kupfer(I)-chlorid

1.00 g Indazol und 1.00 g trocken im Vibrator kolloidal zerteiltes Kupfer(I)-chlorid wurden 90 Min. auf 300-320° erhitzt und lieferten 606 mg (67% d.Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 315°.

In einem weiteren Versuch erhitzte ich 1.00 g Indazol mit nur 50 mg kolloidal verteiltem Kupfer(I)-chlorid 90 Min. auf 300-320°. Tricyclochinazolin wurde nicht isoliert.

Indazol und Kaliumcarbonat

1.00 g Indazol und 500 mg frisch geglühtes Kaliumcarbonat wurden vermischt und 2 Stdn. auf 320° erhitzt. Unter starker Ammoniakentwicklung verfestigte sich die Masse nach wenigen Minuten. Durch Extrahieren der gepulverten Reaktionsmasse mit Trichloräthylen erhielt man 218 mg (23% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 308°.

Indazol und Natriumhydrid

1.00 g Indazol und katalytische Mengen Natriumhydrid wurden 75 Min. auf 300-310° erhitzt, wobei nur schwache Ammoniakentwicklung zu beobachten war. Durch Extrahieren mit Trichloräthylen konnten 510 mg (56-57% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 315° isoliert werden.

Indazol und Kaliumhydroxid

1.00 g Indazol und 40 mg feingepulvertes Kaliumhydroxid wurden 4 Stdn. auf 300-320° erhitzt. Besonders zwischen 310 und 320° war starke Ammoniakentwicklung festzustellen. Durch Extrahieren der erkalteten und zerkleinerten Reaktionsmasse mit Trichloräthylen gelangte ich zu 717 mg (75% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 318-319°.

Indazol und Natriumhydroxid

1.00 g Indazol wurde mit 100 mg fein zerriebenem Natriumhydroxid 1½ Stdn. unter Freiwerden von Ammoniak auf 300° erhitzt. Nach Extraktion mit Trichloräthylen ergaben sich 347 mg (38% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 313°.

Indazol und Silberchlorid, Nickelchlorid oder Bariumhydroxid

Man vermischte 1.00 g Indazol mit 1.00 g Silberchlorid und erhitzte 90 Min. auf 300°. Hierbei veränderte sich das Indazol nicht, desgl. nicht bei analogen Versuchen mit 1.0 g Nickelchlorid bzw. 0.50 g Bariumhydroxid.

o-Amino-benzonitril und Bariumhydroxid

1.18 g (10 mMol) o-Amino-benzonitril und 1.71 g (10 mMol) Bariumhydroxid wurden 2 Stdn. auf 300° und noch 2 Stdn. auf 300-315° erhitzt. Die anfangs unter Rückfluß kochende Masse verfestigte sich im Verlauf von 45 Min. und entwickelte

geringe Mengen Ammoniak. Durch Extrahieren der schwarzen Reaktionsmischung mit Methylenchlorid und Sublimieren der eingedampften Extrakte wurden 78,0 mg (7%) o-Amino-benzonitril mit Schmp. 40-45° und 39,8 mg (3,7% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 320-322° erhalten. Das Cyclisierungsprodukt wurde durch Mischprobe und IR-Spektrum identifiziert.

o-Amino-benzonitril und Phosphorpentoxid

590 mg (5 mMol) o-Amino-benzonitril und 140 mg (1 mMol) Phosphorpentoxid wurden vermisch und im Metallbad erhitzt. Nach einstdg. Rückflußkochen verfestigte sich die Mischung. Bei weiterem 2stdg. Erhitzen auf 300-320° war deutlicher Geruch nach Ammoniak wahrzunehmen. Durch Aufarbeitung mit Salzsäure wie oben und Auswaschen mit Trichloräthylen gelangte ich zu 149 mg (28% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 321-323°.

Indazol und Phosphorpentoxid

590 mg (5 mMol) Indazol und 140 mg (1 mMol) Phosphorpentoxid wurden vermisch und 2 Stdn. auf 310-320° erhitzt, wobei das Indazol kochte. Durch Destillieren konnten 362 mg (61%) Indazol mit Schmp. 144-145° zurückerhalten werden. Der geringe, schwarzbraune Rückstand enthielt kein Tricyclochinazolin, wie sich beim Extrahieren mit Trichloräthylen herausstellte.

Indazol und p-Toluolsulfonsäure

1,18 g (10 mMol) Indazol und 1,72 g (10 mMol) p-Toluolsulfonsäure wurden vermisch und auf 290-320° erhitzt. Schon nach einer halben Stde. war die Masse zu einer schwarzen Schlacke erstarrt, die zerkleinert und mit Trichloräthylen extrahiert wurde. Tricyclochinazolin war nicht isolierbar.

o-Amino-benzonitril und Polyphosphorsäure

590 mg o-Amino-benzonitril erhitzte man mit 3 g Polyphosphorsäure (2 g Phosphorpentoxid in 1 g 85proz. Phosphorsäure) 45 Min. auf 175-190°. Die erkaltete Mischung nahm man in 15 ccm Wasser auf und filtrierte den gelben Rückstand ab. Das Produkt wurde mit verd. Ammoniak unter Rühren auf 70° erhitzt, dann mit Methanol ausgekocht und mit Trichloräthylen extrahiert: 46,4 mg (8,7% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 316-318°. Die Identifizierung erfolgte durch die IR-Analyse.

3. o-Amino-benzonitril als Zwischenstufe

Indazol und Natriumamid bei 240-290°

2.40 g Indazol und katalytische Mengen Natriumamid erhitzte man auf 240-290°. Nach kurzer Zeit wurde von der rückflußsiedenden Flüssigkeit etwas abdestilliert. Die Probe erstarrte zu einem Gemisch von Indazol und o-Amino-benzonitril mit Schmelzbereich 110-125°.

Indazol und Kupfer(I)-chlorid bei 320°

2.50 g Indazol und 2.50 g Kupfer(I)-chlorid wurden in einem Destillationskölbchen langsam auf 320° erhitzt. Das übergehende Öl ergab aus Schwefelkohlenstoff 106 mg (4.2% d. Th.) o-Amino-benzonitril mit Schmp. 45°.

Beim analogen Versuch mit o-Aminobenzonitril verfestigte sich bei etwa 240° die Masse. Die Tricyclochinazolin-Bildung setzte also schon unter der Siedetemp. des o-Amino-benzonitrils ein. Im IR-Spektrum einer abdestillierten Probe war Indazol nicht nachweisbar. In einem zweiten Versuch wurde kurz vor dem Festwerden der Masse Vakuum angelegt; auch hierbei destillierte nur o-Amino-benzonitril.

Versuche zur thermischen Umlagerung von Indazol und o-Amino-benzonitril

Nach 10stdg. Rückflußkochen von o-Amino-benzonitril oder von Indazol war keinerlei wechselseitige Isomerisierung erkennbar.

1-Methyl-indazol und Natriumamid

6.50 g 1-Methyl-indazol wurde in 65 g Xylol mit der äquimolaren Menge Natriumamid-Suspension 30 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich kräftig Ammoniak entwickelte und ein hellgelber Niederschlag ausfiel. Man extrahierte mit 50 ccm verd. Salzsäure und destillierte die Neutralfraktion. Das bei 140-150° Badtemp./12 Torr übergehende N-Methyl-o-amino-benzonitril löste man aus Ligroin (80-110°) unter Zusatz von etwas basischem Aluminiumoxid mehrmals um und erhielt 3.44 g (53% d. Th.) farbl. Spieße mit Schmp. 70°.

A₈ 3.590 mg Substanz ergaben 9.557 mg CO₂ und 2.000 mg H₂O
3.851 mg Substanz ergaben 0.735 ccm N₂ bei 25° und 730 Torr

C ₈ H ₈ N ₂ (132.17)	Gef.:	C 72.65	H 6.23	N 21.00
	Ber.:	C 72.70	H 6.10	N 21.20

Mol.-Gew. (kryoskopisch in Campher) 129

P. Grammaticakis (43) stellte die Verbindung durch Methylieren von o-Aminobenzonitril her. Das von ihm angegebene UV-Spektrum ist identisch mit dem unseres Präparats.

Nach halbstdg. Rückflußkochen über frisch geglühtem Kaliumcarbonat wurde 1-Methyl-indazol unverändert zurückerhalten.

Darstellung von o-Amino-benzonitril

o-Amino-benzonitril wurde durch Reduktion von o-Nitro-benzonitril mit Zinn(II)-chlorid nach A. Reißert und F. Grube (41) erhalten. Das benötigte o-Nitro-benzonitril kann aus o-Nitranilin nach Sandmeyer dargestellt werden. Wesentlich bequemer erwies sich die Synthese aus o-Nitro-benzoesäure durch Erhitzen mit p-Toluolsulfonamid und Phosphorpentachlorid. Die Reaktion war schon nach 2 Stdn. beendet, lieferte allerdings nur 35% Ausbeute. Sie wurde analog der Bildung von p-Nitrobenzonitril aus p-Nitro-benzoesäure nach C. S. Miller (42) durchgeführt.

4. 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin als Zwischenstufe

Indazol und Natriumamid in Dekalin

10,0 g (84,7 mMol) Indazol wurden mit 4,95 g (127 mMol) Natriumamid in 100 ccm Dekalin 6 Stdn. zum Sieden (185°) erhitzt. In der erkalteten Reaktionsmischung wurde überschüssiges Natriumamid vorsichtig hydrolysiert. Sodann extrahierte man mit verd. Salzsäure die basischen Bestandteile und verwarf die organische Phase. Die salzsauren Extrakte wurden mit Benzol durchgeschüttelt, um Reste des organischen Lösungsmittels zu entfernen. Darauf übersättigte man mit konz. Ammoniak, schüttelte mehrmals mit Methylenchlorid aus und vertrieb das Lösungsmittel. Die ölige Base wurde mit überschüssiger 2n Schwefelsäure versetzt. Das schwerlösliche, gelbe Sulfat wurde abgesaugt und aus Wasser unter Zusatz gesättigter Natriumsulfatlösung umgelöst. Zur weiteren Reinigung erwärmte man das Rohsulfat einige Minuten mit 10 ccm Pyridin auf 80°, filtrierte nach Erkalten, wiederholte diese Operation und wusch das Sulfat mit Äther pyridinfrei. Die aus dem reinen Sulfat mit Ammoniak freigesetzte Base wurde in Methylenchlorid eingeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, durch Chromatographieren an einer kurzen Säule mit basischem Aluminiumoxyd gereinigt und vom Lsm. befreit. Man erhielt 4,47 g (45% d. Th.) 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin in sternförmig angeordneten blaßgelben Spießen mit Schmp. 96-98°.

A₁₃ 3.730 mg Substanz ergaben 9.700 mg CO₂ und 1.700 mg H₂O
1.229 mg Substanz ergaben 0.264 ccm N₂ bei 24° und 730 Torr

C₁₄H₁₂N₄ (236.28) Gef.: C 70.97 H 5.10 N 23.71

Ber.: C 71.17 H 5.12 N 23.71

Mol.-Gew. (kryoskop., Campher) 230

Die Ausbeute hängt vom Molverhältnis Indazol : Natriumamid ab.

Indazol	mMol	Dekalin	NaNH ₂	mMol	NaNH ₂ /Ind.	Ausbeute	%	Schmp.
5.00 g	42.4	50 g	2.48 g	63.2	1.5	2.13 g	43	97-99
10.00 g	84.7	100 g	4.95 g	127	1.5	4.47 g	45	96-98
5.00 g	42.4	50 g	3.30 g	84.7	2.0	1.19 g	22	92-95
5.00 g	42.4	50 g	4.13 g	106	2.5	0.910 g	18	93-96
5.00 g	42.4	50 g	4.95 g	127	3.0	0.501 g	10	93-96

Mit äquimolarer Menge Natriumamid verändert sich Indazol unter den geschilderten Bedingungen nicht.

2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin bildet ein rotes Pikrat mit Zersp.

228-232°. Im Molekül der Base konnte spektroskopisch keine Nitrilgruppe festgestellt werden.

Beim Umlösen des reinen 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imins aus Benzol sank der Schmp. auf 75-85°. Es handelt sich vermutlich um ein unvollkommen gebildetes Benzoladdukt. F. C. Cooper und M. W. Partridge (23) konnten ein solches Benzoladdukt von 6.12-Diaminophenhomacin darstellen, das dieselbe Bruttoformel aufweist wie unser 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und ebenfalls Amidengruppierungen enthält.

Indazol und Natriumamid in 1-Methyl-naphthalin

Eine Mischung von 1.00 g Indazol (8.47 mMol), 330 mg Natriumamid (8.47 mMol) und 10 g 1-Methyl-naphthalin wurde 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der vorstehend beschriebenen Aufarbeitung kam das Indazol unverändert zurück.

2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin aus o-Amino-benzonitril und Natriumamid in 1-Methyl-naphthalin

1.00 g (8.47 mMol) o-Amino-benzonitril und 496 mg (12.6 mMol) Natriumamid wurden in 10 ccm 1-Methyl-naphthalin 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei starke Ammoniakentwicklung zu beobachten war. Man erhielt nach der auf S.66

beschriebenen Aufarbeitung 310 mg (31% d. Th.) 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin in hellgelben Kristallen mit Schmp. 97-99°. Der Mischschmp. mit dem Produkt aus Indazol zeigte keine Depression; des weiteren sind die IR-Spektren identisch.

Hydrolyse des 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imins

Mit 2n Salzsäure: 1,00 g 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und 50 ccm verd. Salzsäure wurden 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man übersättigte mit konz. Ammoniak, schüttelte mit Methylenchlorid aus und trocknete mit Natriumsulfat. Das Lsm. wurde bis auf 2-3 ccm entfernt, der Niederschlag abfiltriert, mit etwas Methylenchlorid gewaschen und aus Xylol unter Zusatz von wenig Aluminiumoxid umgelöst. Man erhielt 133 mg (13% d. Th.) 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4) in farbl. Nadeln mit Zersp. 241-243°. (Lit. 237° (29)).

A₃₂ 3,978 mg Substanz ergaben 10,250 mg CO₂ und 1,650 mg H₂O
2,093 mg Substanz ergaben 0,348 ccm N₂ bei 24° und 710 Torr

C₁₄H₁₁N₃O (237,26) Gef.: C 70,32 H 4,64 N 17,85

Ber.: C 70,89 H 4,67 N 17,71

Aus dem Filtrat dieses Niederschlags wurde nach Reinigung an einer kurzen Säule mit basischem Aluminiumoxid 41% Ausgangsmaterial mit Schmp. 97-99° zurückgewonnen.

Mit konz. Salzsäure: 300 mg wurden mit 10 ccm konz. Salzsäure 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Aufarbeiten wie oben erhielt man 261 mg (88% d. Th.) blaßgelbes 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4) mit Zersp. 240-242°. Ausgangsmaterial konnte hier nicht mehr isoliert werden.

Mit methanolischem Kaliumhydroxid: 500 mg wurden mit 2,0 g Kaliumhydroxid in 10 ccm Methanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man versetzte mit 25 ccm Wasser und isolierte nach der obigen Methode 356 mg (71% d. Th.) fast farbl. watteartiges 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4) mit Zersp. 240-242°. Kein Ausgangsmaterial.

Das Verseifungsprodukt bildete ein Acetylderivat, das bei 278° unter Gasentwicklung zu einer hellgelben Flüssigkeit schmolz. Die gleichen Schmelzphänomene berichtet E. Mohr (29) von 2-(o-Acetaminophenyl)-chinazolon-(4). G. Jacini (44) gab den Schmp. des Pikrats von 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4) mit 250° an. Das Pikrat unseres Verseifungsprodukts schmolz bei 246-249°.

Acetylierung des 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imins

300 mg wurden in 25 ccm Benzol mit 2 ccm Acetanhydrid 30 Min. rückflußgekocht. Die ausgeschiedenen farbl. Kristalle saugte man ab, löste mehrmals aus Eisessig um und erhielt 145 mg (36% d. Th.) des Diacetylderivats mit Zersp. 270-274°. Die Verbindung kann auch aus Dioxan oder Dimethylformamid umgelöst werden.

A₉ 3.235 mg Substanz ergaben 7.980 mg CO₂ und 1.590 mg H₂O
3.869 mg Substanz ergaben 0.605 ccm N₂ bei 24° und 728 Torr

C₁₈H₁₆N₄O₂ (320.36) Gef.: C 67.32 H 5.50 N 17.22

Ber.: C 67.49 H 5.04 N 17.49

Indazolylnatrium und o-Amino-benzonitril

2.00 g (17.0 mMol) Indazol wurden in 120 ccm abs. Dioxan mit 420 mg (18.3 mMol) Natrium bis zum Abschluß der Wasserstoffentwicklung erwärmt. Das überschüssige Natrium entfernte man, setzte 2.00 g o-Amino-benzonitril zu und erhitzte 4 Stdn. unter Rückfluß. Die erkaltete Mischung wurde mit 100 ccm Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid mehrmals ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Extrakte mit Natriumsulfat und Abziehen des Lsm. blieb ein blaßgelbes Gemisch mit Schmelzbereich 40-120° zurück; das IR-Spektrum ließ die Banden von Indazol und o-Amino-benzonitril erkennen, nicht dagegen die des 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imins.

Desaminierung des 2-(o-Aminophenyl)-chinazolons-(4)

2.36 g (10 mMol) suspendierte man in 80 ccm konz. Salzsäure und diazotierte bei -5 bis 0° unter Rühren durch tropfenweise Zugabe einer 30proz. Natriumnitritlösung, bis mit Kaliumjodid-Stärke-Papier freie salpetrige Säure nachgewiesen werden konnte. Man rührte noch 45 Min. bei gleicher Temp. und ließ in die klare Diazoniumsalzlösung 31.2 ccm (300 mMol) einer 50proz. unterphosphorigen Säure einfließen, die man vorher auf 0° gekühlt hatte. Dabei entwickelte sich lebhaft Stickstoff. Nach weiterem 1stdg. Rühren bei -5 bis 0° und 24stdg. Aufbewahren im Kühlschrank wurde mit konz. Ammoniak übersättigt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2.16 g (93% d. Th.) sofort recht reines 2-Phenyl-chinazolon-(4) in farbl. Nadeln mit Schmp. 235-237°. Eine Probe wurde zur Analyse mehrmals aus Alkohol umgelöst und schmolz bei 238-240°.

A₄₄ 3.256 mg Substanz ergaben 9.040 mg CO₂ und 1.340 mg H₂O
3.128 mg Substanz ergaben 0.363 ccm N₂ bei 24° und 721 Torr

C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O (222.25)	Gef.:	C 75.77	H 4.60	N 12.66
	Ber.:	C 75.68	H 4.56	N 12.61

Überführung von 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin in Tricyclochinazolin mit Kupfer(I)-chlorid als Katalysator

1.00 g 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und 1.00 g Kupfer(I)-chlorid wurden 150 Min. auf 320° erhitzt. Das Tricyclochinazolin sublimierte in gelben Flocken an die Oberfläche der Reaktionsmasse. Schon beim Anheizen (ab 150°) färbte sich die Masse dunkel. Das mit Trichloräthylen ausgewaschene Produkt wog 241 mg (27% d. Th.) und zeigte Schmp. 314°.

2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und Natriumamid

1.00 g 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin wurde mit katalytischen Mengen Natriumamid 1 Stde. auf 300-320° erhitzt. Durch Extrahieren mit Trichloräthylen konnten aus der kohligen Reaktionsmasse 160 mg (18% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 314° erhalten werden.

2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und o-Amino-benzonitril mit Kupfer(I)chlorid

590 mg (2.5 mMol) 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin, 295 mg (2.5 mMol) o-Amino-benzonitril und 1.00 g Kupfer(I)chlorid wurden vermischt. Nach 24stdg. Stehen bei Zimmertemperatur war die Mischung schon schwarz verkohlt. Ammoniak entwickelte sich jedoch erst beim Erhitzen auf über 200°. Man hielt 150 Min. auf 250-260° und isolierte 172 mg (22% d. Th.) Tricyclochinazolin mit Schmp. 317-319°.

2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und o-Amino-benzonitril mit Natriumamid

590 mg (2.5 mMol) 2-(o-Aminophenyl)-chinazolon-(4)-imin und 295 mg (2.5 mMol) o-Amino-benzonitril lieferten mit 60 mg (1.5 mMol) Natriumamid nach 2stdg. Erhitzen auf 315° 342 mg (43% d. Th.) Tricyclo-chinazolin mit Schmp. 317-319°.

5. Substituierte Tricyclochinazoline

a) 2.7,12-Trimethyl-tricyclochinazolin

5.00 g 6-Methyl-indazol, 5.00 g Kupfer(I)-chlorid und 20 g Kochsalz wurden vermischt und in einem 100 ccm-Erlenmeyerkolben mit Natronkalkrohr 2 Stdn.

auf 315-325° erhitzt. Nach dem Erkalten und Zerkleinern extrahierte man mit siedendem Xylol. Das rohe Trimethyl-tricyclochinazolin wurde aus Benzin mit wenig basischem Aluminiumoxid umgelöst und lieferte 1.12 g (25% d. Th.) Trimethyl-tricyclochinazolin in gelben Kristallen mit Schmp. 346°.

A₃₀ 3.130 mg Substanz ergaben 9.110 mg CO₂ und 1.43 mg H₂O

4.302 mg Substanz ergaben 0.610 ccm N₂ bei 24° und 714 Torr

C₂₄H₁₈N₄ (362.43) Gef.: C 79.43 H 5.11 N 15.31

Ber.: C 79.53 H 5.01 N 15.46

b) 3.8.13-Trichlor-tricyclochinazolin

1.00 g 5-Chlor-indazol wurde mit katalytischen Mengen Natriumamid 3 Stdn. auf 300° erhitzt. Die Reaktionsmischung zerkleinerte man, extrahierte mit Trichloräthylen und erhielt 205 mg (22% d. Th.) Rohprodukt, das aus Xylol unter Zusatz von Aluminiumoxyd umgelöst wurde. Die hellorangefarbenen Kriställchen zeigten Zersp. 243-250°.

A₂₃ 2.618 mg Substanz ergaben 5.787 mg CO₂ und 0.580 mg H₂O

4.147 mg Substanz ergaben 0.499 ccm N₂ bei 22° und 728 Torr

C₂₁H₉N₄Cl₃ (423.68) Gef.: C 60.32 H 2.48 N 13.34

Ber.: C 59.53 H 2.14 N 13.22

Mit gleicher Gewichtsmenge Kupfer(I)chlorid konnte unter sonst gleichen Bedingungen keine Cyclisierung erzielt werden.

E. 1.3-Dipolare Additionen aromatischer Azomethin-imine

1. 2-Methyl- und 2-Benzyl-indazol

2-Methyl-indazol und N-Carbonyl-sulfamidsäurechlorid

528 mg (4 mMol) 2-Methyl-indazol wurden in 7.5 ccm trockenem Benzol gelöst und mit 0.44 ccm (0.715 g, 5.0 mMol) N-Carbonyl-sulfamidsäurechlorid in 2.5 ccm Benzol versetzt. Unter schwachem Erwärmen fiel sofort ein farbl. Niederschlag aus, der nach halbstündigem Stehen abgesaugt, mit Benzol gewaschen und i. Vak. getrocknet wurde. Man erhielt 1.10 g (100% d. Th.) der 1:1-Additionsverbindung, die sich nach Sintern ab 117° bei 120-122° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung zersetzte.

A₄₃ 4.210 mg Substanz ergaben 6.130 mg CO₂ und 1.150 mg H₂O
3.722 mg Substanz ergaben 0.514 ccm N₂ bei 24° und 718 Torr

C₉H₈N₃O₃ClS (273.66) Gef.: C 39.73 H 3.06 N 14.99
Ber.: C 39.50 H 2.95 N 15.35

Addukt und verd. Salzsäure: 500 mg wurden mit 10 ccm verd. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisierte mit konz. Ammoniak und extrahierte mit Methylenchlorid 203 mg (84% d. Th.) 2-Methyl-indazol mit Schmp. 55°.

2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) und verd. Salzsäure: 250 mg 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) wurden mit 5 ccm verd. Salzsäure 1/2 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man machte die Mischung mit verd. Natronlauge alkalisch, filtrierte die Lösung von geringem, suspendiertem Material und säuerte mit Eisessig an; 197 mg (79%) 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) mit Zersp. 219°; die Mischprobe bewies Identität.

Addukt und methanolisches Natriummethylat: 273 mg (1.0 mMol) versetzte man mit 2 ccm einer 1,2n methanolischen Lösung von Natriummethylat, worauf spontane Erwärmung auf 60° eintrat. Beim Eingießen in 5 ccm Wasser entstand eine homogene Lösung, aus der mit Methylenchlorid 115 mg (87% d. Th.) 2-Methyl-indazol mit Schmp. 56° (Sintern 51°) extrahiert werden konnten.

Addukt und Methanol: 548 mg (2 mMol) Addukt wurden in einer Mischung von 5 ccm Methanol und 10 ccm Äther gelöst und nach 90 Min. mit verd. Sodalösung/Äther geschüttelt. Die ätherische Phase wurde mit wenig Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lsm. befreit. Der Rückstand ging bei 150° (Badtemp.)/12 Torr über und wurde aus Ligroin umgelöst: 250 mg (95% d. Th.) 2-Methylindazol mit Schmp. 54°.

2-Methyl-indazol und Acetylendicarbonsäure-dimethylester

528 mg (4.0 mMol) 2-Methyl-indazol und 630 mg (5.0 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester vermischte man innig. Die Paste wurde sofort gelbbraun und nach 5-10 Min. war das 2-Methyl-indazol aufgelöst. Die tiefbraune Mischung erwärmte sich im Verlauf einer Viertelstunde auf 80-90°; nach Erkalten hinterblieb ein zähes, schwarzbraunes Harz, aus dem keine einheitliche Verbindung isoliert werden konnte.

2-Methyl-indazol und Acrylnitril

2.00 g (15.2 mMol) 2-Methyl-indazol und 2.00 g (37.8 mMol) Acrylnitril wurden im Einschlußrohr 50 Stdn. auf 120-125° erhitzt. Die Destillation lieferte wieder

die Ausgangsstoffe: Nach Umlösen aus Ligroin 1,87 g (93%) 2-Methyl-indazol mit Schmp. 54-56°.

2-Methyl-indazol und Acrylsäureäthylester

2,00 g (15,2 mMol) 2-Methyl-indazol und 2,50 g (25,0 mMol) Acrylsäure-äthylester wurden im kleinen Bombenrohr 50 Std. auf 120-125° erhitzt. Die Destillation ergab 1,89 g (94%) Ausgangsmaterial mit Schmp. 56-57°.

2-Methyl-indazol und Dicyclopentadien

500 mg 2-Methyl-indazol, 5,00 g Dicyclopentadien und 2 ccm Dekalin (letzteres wurde zugefügt, um eine homogene Phase zu erreichen) wurden 5 Std. auf 150° erwärmt. Das destillierte Reaktionsgemisch lieferte 420 mg (84%) 2-Methyl-indazol mit Schmp. 54-56° zurück.

In einem weiteren Versuch wurden 500 mg 2-Methyl-indazol, 2,00 g Dicyclopentadien, 5 ccm Eisessig und 5 ccm Essigsäureanhydrid 9 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man destillierte 451 mg (90%) 2-Methyl-indazol mit Schmp. 55-56°.

2-Methyl-indazol und Norbornen

500 mg 2-Methyl-indazol und 2,00 g Norbornen wurden 12 Std. im Rohr auf 150° erhitzt. Die Destillation lieferte 447 mg (89%) 2-Methyl-indazol mit Schmp. 54-56° zurück.

Über einige weitere Ansätze sei tabellarisch berichtet:

mMol 2-Methyl-indazol	Dipolarophil	mMol	Lsm.	Temp.	Std.
8	Styrol	10	-	100	18
4	Maleinsäuredimethylester	5	-	120	5
4	Maleinsäuredimethylester	5	5 ccm HOAc	117	5
4	Fumarsäuredimethylester	5	-	240	1½
4	Fumarsäuredimethylester	5	5 ccm HOAc	117	5
4	1,1-Diphenyläthylen	5	-	250	2
4	Tolan	5	-	250	2½

Die Ansätze destillierten im Siedebereich der Ausgangsstoffe.

Addukte sind offenbar nicht entstanden.

2-Methyl-5-nitro-indazol und Maleinsäureanhydrid

400 mg 2-Methyl-5-indazol und 1,00 g Maleinsäureanhydrid wurden 5 Std. in 5 ccm Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Man destillierte den Eisessig ab,

digerierte den Rückstand mit verd. Natronlauge, saugte ab, wusch mit Wasser und trocknete: 362 mg (91%) 2-Methyl-5-nitro-indazol mit Schmp. 124°; die Mischprobe bewies Identität mit dem Ausgangsmaterial.

2-Methyl-5-amino-indazol und Norbornen

200 mg (1.36 mMol) 2-Methyl-5-amino-indazol und 200 mg (2.13 mMol) Norbornen wurden im kleinen Rohr 24 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach Abdestillieren des Norbornens und Umlösen des Rückstands aus Ligroin resultierten 169 mg (85%) 2-Methyl-5-amino-indazol mit Schmp. 124°.

2-Benzyl-indazol und Dicyclopentadien

1.00 g 2-Benzyl-indazol, 2.00 g Dicyclopentadien und 7 ccm Eisessig wurden 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Durch Destillieren und Umlösen aus Äther konnten 955 mg (95%) 2-Benzyl-indazol mit Schmp. 65° erhalten werden. Auch nach 5stdg. Erhitzen der Komponenten ohne Eisessig wurden 91% 2-Benzylindazol mit Schmp. 68° isoliert.

2-Benzyl-indazol und Norbornen

500 mg 2-Benzyl-indazol wurden mit 2.00 g Norbornen im Bombenrohr 8 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Abdestillieren des Norbornens und Umlösen des Rückstands aus Äther blieben 485 mg (97%) 2-Benzylindazol mit Schmp. 66-69° zurück.

2-Benzyl-indazol und Maleinsäureanhydrid in Eisessig

1.00 g 2-Benzyl-indazol wurde mit 2.00 g Maleinsäureanhydrid in 8 ccm Eisessig 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man entfernte den Eisessig im Wasserstrahl-, das überschüssige Maleinsäureanhydrid im Ölpumpenvakuum und behandelte den öligen Rückstand mit Natronlauge. Dabei blieb ein braunes Öl zurück, das beim Umlösen aus Äther 590 mg (59% d. Th.) 2-Benzyl-indazol mit Schmp. 65-68° ergab. Die alkalische Phase wurde angesäuert, mit Äther und Methylenchlorid ausgeschüttelt und die organischen Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen der Lsm. hinterblieb eine orangefarbene Kristallmasse, die beim Umlösen aus Methanol/Aceton 127 mg (37% d. Th., bezogen auf verbrauchtes 2-Benzyl-indazol) Chinolin-carbonsäure-(3) in farbl. Kristallen mit Zersp. 273° lieferte; Mischprobe ohne Depression.

2. Darstellung der N-Arylamino-isochinoliniumsalze

a) N-Anilino-isochinoliniumbromid

60.6 g (200 mMol) N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid wurden in 800 ccm Dimethylformamid gelöst und mit 47.1 g (440 mMol) Nitrosobenzol in 250 ccm Dimethylformamid versetzt. Nach 20 Min. war die Temperatur der Mischung auf etwa 40° angestiegen und fiel dann innerhalb 2-3 Stdn. wieder ab; die zunächst dunkelgrüne Farbe veränderte sich nach schwarzbraun. Am nächsten Tag zog man i. Vak. das Lsm. ab (die blaßgrüne Farbe des Destillats zeigte den Überschuß Nitrosobenzol an) und kristallisierte den dunklen Rückstand aus Äthanol um; 39.2g grüngelbes N-Anilino-isochinoliniumbromid mit Zersp. 191-192°. Die Mutterlauge wurde mit Benzol/Wasser geschüttelt; durch Einengen der wäßrigen Phase konnten noch 8.84 g N-Anilino-isochinoliniumbromid mit Zersp. 188-190° erhalten werden. Die Gesamtausbeute betrug somit 80% d. Th. Mehrmaliges Umlösen aus Acetonitril ließ den Zersp. auf 193-194° steigen.

A₅₁ 3.064 mg Substanz ergaben 6.682 mg CO₂ und 1.200 mg H₂O
2.960 mg Substanz ergaben 0.251 ccm N₂ bei 25° und 715 Torr

C ₁₅ H ₁₃ N ₂ Br (301.20)	Gef.:	C 59.51	H 4.38	N 9.13
	Ber.:	C 59.81	H 4.35	N 9.30

Die Verbindung löst sich in Wasser und gibt mit Silbernitratlösung einen hellen, grünlichgelben Niederschlag.

Weitere Oxydationsversuche

Mit Nitrobenzol: 606.4 mg (2 mMol) N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid wurden in 10 ccm Dimethylformamid mit 615 mg (5 mMol) Nitrobenzol 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lsm. wurde i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Wasser extrahiert. Auf Zusatz von Sodalösung zur wäßrigen Phase fiel ein farbl. Niederschlag aus (S. 76). Rotfärbung, die das gewünschte Dehydrierungsprodukt angezeigt hätte, war nicht festzustellen.

Mit Chloranil: 606 mg (2 mMol) N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid wurden in 10 ccm Dimethylformamid mit 516 mg (2.1 mMol) Chloranil in 15 ccm Dimethylformamid versetzt. Die sich sofort dunkelrotbraun verfärbende Mischung wurde über Nacht aufbewahrt. Das durch Zusatz von Wasser und Absaugen gewonnene Filtrat zeigte beim Zugabe von Sodalösung keine Rotfärbung.

Die Werte sind berechnet auf das Dimere des Imins aus N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid.

175 mg amorphes Tetrazin wurden mit 15 ccm Äther übergossen, worauf sich momentan fast alles löste; nach einigen Sekunden kristallisierte das Tetrazin aus. Nach Einengen auf 5 ccm Äther wurden 121 mg (69% d. Th.) abgesaugt; laut IR-Spektrum handelte es sich um das reine Hexahydrotetrazin. Auch in Dimethylformamid kam es sofort zur Kristallisation des amorphen Produkts.

Amorphes Tetrazin und 1,1-Diphenyläthylen

606 mg (2 mMol) N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid wurden in 30 ccm Wasser und 1 ccm verd. Salzsäure gelöst. Nach Filtrieren fügte man 2 ccm gesättigte Sodalösung zu. Den farbl. Niederschlag schüttelte man in 25 ccm 1,1-Diphenyläthylen ein, trocknete mit Natriumsulfat und bewahrte 8 Wochen bei Raumtemp. auf. Hierauf zog man das Lsm. bei $93^{\circ}/0,001$ Torr ab, nahm den öligen Rückstand in 4 ccm Acetonitril auf und ließ das Lsm. langsam verdunsten. Auf diese Weise wurden 30,8 mg (4% d. Th.) fast farbl. feine Kriställchen mit Zersp. 192° erhalten. Die Mischprobe mit dem 197° -Isomeren des Addukts aus 3,4-Dihydroisochinolin-phenylimin und 1,1-Diphenyläthylen (R. Huisgen und P. Laur (32)) zeigte keine Depression.

b) N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid

33,8 g (100 mMol) N-(p-Chloranilino)-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid wurden in 280 ccm Dimethylformamid mit 23,0 g (215 mMol) Nitrosobenzol in 120 ccm Dimethylformamid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag zog man das Lsm. ab und kristallisierte aus Alkohol um: 22,0 g N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid mit Zersp. $197-198^{\circ}$. Das Filtrat wurde mit Wasser/Benzol geschüttelt, um die Reste des Salzes herauszuholen; durch Einengen der wäßrigen Phase erhielt man so noch 2,8 g N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid mit Zersp. $197-198^{\circ}$. Die Gesamtausbeute betrug 73% d. Th.

Die Verbindung ist löslich in Wasser und gibt mit Sodalösung die rote Fällung des Azomethinimins. Das mehrmals aus Alkohol und Acetonitril umgelöste Salz wurde analysiert:

A₆₀ 3,410 mg Substanz ergaben 6,734 mg CO₂ und 1,190 mg H₂O

C ₁₅ H ₁₂ N ₂ BrCl (335,66) Gef.:	C 53,89	H 3,90
Ber.:	C 53,67	H 3,61

c) N-(p-Nitranilino)-isochinoliniumbromid

696 mg (2 mMol) N-(p-Nitranilino)-3, 4-dihydro-isochinoliniumbromid ließ man in 35 ccm Dimethylformamid mit 471 mg (4, 4 mMol) Nitrosobenzol in 5 ccm Dimethylformamid über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Man zog das Lsm. i. Vak. ab und schlämmte den Rückstand in Äther auf; 530 mg (76% d. Th.) N-(p-Nitranilino)-isochinoliniumbromid mit Zersp. 233°. Das Salz löst sich mit roter Farbe in Wasser; durch Zusatz eines Tropfens Eisessig verblaßt die Rotfärbung nach hellgelb. Die wäßrige Lösung gibt mit Sodalösung den roten Niederschlag des Azomethinimins, der sich in Äther einschütteln läßt. Wesentlich leichter löst sich das Imin in Methylenchlorid. Diese Lösung wird auf Zusatz eines Tropfens Phenylisocyanat hin entfärbt.

3. 1, 3-Additionen des Isochinolin-phenylimins

a) Phenylisocyanat

1, 51 g (5, 0 mMol) N-Anilino-isochinoliniumbromid wurden in 75 ccm Wasser unter Zusatz eines Tropfens Eisessig gelöst, filtriert und mit 25 ccm gesättigter Sodalösung versetzt. Der rote Niederschlag wurde in insgesamt 125 ccm Äther eingeschüttelt, die ätherische Phase kurz mit Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Zum Filtrat fügte man 655 mg (5, 5 mMol) Phenylisocyanat. Innerhalb 2 Min. ging die Lösungsfarbe auf hellgelb zurück. Man zog das Lsm. ab und digerierte den orangefarbenen Kristallkuchen mit 5 ccm Äther: 1, 47 g (87% d. Th.) fast farbl. Kristalle mit Zersp. 125-127°. Aus Äthanol erhält man blaßviolette Kristallblättchen mit Zersp. 133°.

A₅₄ 4, 014 mg Substanz ergaben 11, 410 mg CO₂ und 1, 830 mg H₂O

3, 170 mg Substanz ergaben 0, 369 ccm N₂ bei 26° und 713 Torr

C₂₂H₁₇N₃O (339, 40) Gef.: C 77, 57 H 5, 10 N 12, 47

Ber.: C 78, 03 H 5, 05 N 12, 38

Einengen der Ätherlösung bei Raumtemp. führte zu einem farbl. Präparat. Mit Nitrosobenzol in Dimethylformamid ließ sich das Addukt nicht dehydrieren (93% zurück).

679 mg (2, 0 mMol) wurden in 25 ccm Methanol und 10 ccm Essigester gelöst und mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel geschüttelt. Nach 45 Min. war die Reaktion bei Aufnahme von 62 ccm H₂ (ber. 48 ccm) abgeschlossen. Man filtrierte, wusch mit Methylenchlorid und engte auf 5 ccm ein: 297 mg

(70% d. Th.) N.N'-Diphenylharnstoff mit Schmp. 238°. Aus dem Filtrat konnte durch Destillation bei 120° Badtemp./14 Torr 139 mg (54% d. Th.) farbl. Isochinolin erhalten werden, das als Pikrat (Schmp. 226°) charakterisiert wurde. Die Mischproben mit authent. Präparaten zeigten keine Depression.

Reaktion mit Anilin:

679 mg (2 mMol) Phenylisocyanat-Addukt wurden in 20 ccm trockenem Benzol mit 1 ccm Anilin 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fielen 122 mg (29% d. Th.) N.N'-Diphenylharnstoff mit Schmp. 234° aus. Die benzolische Mutterlauge wurde vom Lsm. befreit und mit 5 ccm abs. Äthanol versetzt, worauf 265 mg (39%) farbl. Ausgangsmaterial mit Zersp. 130° kristallisierten. Längeres Kochen bewirkt weitergehende Spaltung; 265 mg Addukt wurden in 10 ccm trockenem Benzol mit 1 ccm Anilin 15 Std. gekocht und lieferten 137 mg (83% d. Th.) farbl. N.N'-Diphenylharnstoff mit Schmp. 238°.

Hydrolyse des Addukts:

339 mg (1.0 mMol) wurden in 10 ccm 90proz. wäßrigem Dioxan 15 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das Lsm. wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 5 ccm abs. Benzol aufgenommen, wobei 81 mg (77% d. Th.) N.N'-Diphenylharnstoff mit Schmp. 237-238° (Sintern 234°) ausfielen.

b) Phenylsenföl

Die ätherische Lösung des Azomethinimins aus 1.51 g (5.0 mMol) N-Anilinoisochinoliniumbromid wurde mit 810 mg (6.0 mMol) Phenylsenföl versetzt. Schon nach 5 Min. war ein Verblassen der Farbe zu bemerken, aber erst beim Aufbewahren über Nacht wurde die Aufhellung nach orange-erreicht. Man zog das Lsm. ab, digerierte den orangefarbenen Kristallkuchen mit 5 ccm Äther und saugte ab: 1.36 g (77% d. Th.) mit Zersp. 125°. Aus Acetonitril erhält man kurze derbe farbl. Nadeln mit Zersp. 130-131° (Verfärbung ab 125°).

A₅₅ 3,123 mg Substanz ergaben 8,552 mg CO₂ und 1,340 mg H₂O
2,518 mg Substanz ergaben 0.272 ccm N₂ bei 25° und 716 Torr

C ₂₂ H ₁₇ N ₃ S (355.46)	Gef.:	C 74.73	H 4.80	N 11.66
	Ber.:	C 74.34	H 4.82	N 11.82

Auch hier tritt beim Umlösen (schon ab 60-70°) Tiefrötfärbung auf, die beim Erkalten nicht mehr ganz verschwindet.

c) Acenaphthylen

Die aus 1,51 g (5,0 mMol) N-Anilino-isochinoliniumbromid erhaltene ätherische Lösung des Imins wurde mit 912 mg (6,0 mMol) Acenaphthylen in wenig Äther versetzt. Die schwarzbraune Mischung wurde nach 2 Tagen unter Zusatz von 10 ccm Acetonitril von Äther befreit; 515 mg (28% d. Th.) farbl. Kristalle mit Zersp. 198-201°. Das mehrmals aus Acetonitril umgelöste Addukt wurde analysiert:

A₆₇ 2,928 mg Substanz ergaben 9,307 mg CO₂ und 1,450 mg H₂O
4,898 mg Substanz ergaben 0,346 ccm N₂ bei 25° und 713 Torr

C ₂₇ H ₂₀ N ₂ (372,48)	Gef.:	C 86,74	H 5,54	N 7,64
	Ber.:	C 87,06	H 5,41	N 7,52

Die Ausbeute kann durch den Überschuß des Dipolarophilen nicht gesteigert werden; Aus 7,52 g (25 mMol) N-Anilino-isochinoliniumbromid und 7,60 g (50 mMol) Acenaphthylen erhielt man 2,69 g (29% d. Th.) Addukt mit Zersp. 206-209°. Zersp. der reinen Verbindung 214-215°.

Reaktion mit Raney-Nickel in n-Butanol:

300 mg wurden in 30 ccm dest. n-Butanol unter Erwärmen gelöst und mit ca. 1 g Raney-Nickel 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtrierte den Katalysator ab, extrahierte mehrmals mit Methylenchlorid, dampfte die vereinigten organischen Phasen ein und kristallisierte den Rückstand durch Anreiben mit 3 ccm Äther. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol unter Absieden des ersteren resultierten 124 mg (41% d. Th.) farbl. feine Nadeln mit Zersp. 216-218°. Die Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial zersetzte sich bei 195-202°. Die erwartete 3,4-Dihydroverbindung wurde von R. Grashey (2) aus N-Anilino-3,4-dihydro-isochinoliniumbromid und Acenaphthylen dargestellt. Die Identifizierung des Reduktionsprodukts erfolgte durch Mischschmp., IR-Spektren und Analyse:

A₉₁ 3,774 mg Substanz ergaben 0,265 ccm N₂ bei 24° und 719 Torr

C ₂₇ H ₂₂ N ₂ (374,50)	Gef.:	N 7,63
	Ber.:	N 7,48

d) 1,4-Naphthochinon

Zur ätherischen Lösung des Imins aus 3.01 g (10 mMol) N-Anilino-isochinoliumbromid fügte man 1.74 g (11 mMol) 1,4-Naphthochinon in 20 ccm Methylenchlorid. Schon nach 10 Sek. war eine Farbaufhellung festzustellen; nach 10 Min. war die Lösung gelborange und hellte sich auch beim Aufbewahren über Nacht nur noch geringfügig auf. Es hatten sich 744 mg hellgelbe Kristalle mit Zersp. 124-126° abgeschieden. Der Rückstand der Mutterlauge lieferte mit 10 ccm Äther weitere 1.56 g weniger reines Material in gelben Kristallen mit Zersp. 119-122° (Gesamtausbeute 61%). Die Verbindung ist leicht löslich in Methylenchlorid, löslich in Methanol, Acetonitril, Essigester, Benzol, schwerlöslich in Äther und unlöslich in verd. Salzsäure. Die Lösung in Essigester wird beim kurzen Aufkochen rot und beim anschließenden Abkühlen wieder gelb. Die Lösung in Methylenchlorid rötet sich schon beim Stehen.

Zum Umkristallisieren wurde eine Probe in viel abs. Äther gelöst und bei Raumtemperatur bei schwachem Unterdruck eingeeengt. Man erhielt verfilzte, hellgrün-gelbe Nadeln mit Zersp. 125-126° (Sintern und Dunkelfärbung ab 120°).

A₈₁ 2.664 mg Substanz ergaben 7.770 mg CO₂ und 1.230 mg H₂O
3.750 mg Substanz ergaben 0.248 ccm N₂ bei 26° und 733 Torr

C₂₅H₁₈N₂O₂ (378.43) Gef.: C 79.59 H 5.17 N 7.28
Ber.: C 79.35 H 4.79 N 7.40

e) Fumarsäuredimethylester

Die ätherische Lösung des Imins aus 301 mg (1.0 mMol) N-Anilino-isochinoliumbromid wurde mit 156 mg (1.1 mMol) Fumarsäuredimethylester versetzt. Schon nach wenigen Sek. war die Farbe nach hellrotbraun verblaßt. Das nach Abdestillieren des Lsm. zurückbleibende zähe Öl kristallisierte nicht und wurde daher in 10 ccm Äthanol mit Pikrinsäure gefällt: 376 mg (69% d. Th.) gelbes Pikrat mit Zersp. 190-192° (Sintern 185°).

Zur Analyse wurde das Pikrat mehrmals aus Äthanol umgelöst.

A₅₆ 3.106 mg Substanz ergaben 6.230 mg CO₂ und 1.070 mg H₂O
3.456 mg Substanz ergaben 0.361 ccm N₂ bei 24° und 728 Torr

C₂₇H₂₃N₅O₁₁ (593.52) Gef.: C 54.74 H 3.85 N 11.50
Ber.: C 54.64 H 3.91 N 11.80

11.2 g (18.9 mMol) des Pikrats wurden mit verd. Natronlauge/Methylenchlorid zerlegt, das Lsm. fast bis zur Trockne abgezogen (wobei im Kolben schon die Kristallisation einsetzte) und nach Zugabe von 5 ccm Äther abgenutscht: 5.94 g (86% d. Th., bezogen auf das Pikrat) hellgelbe, feine Kriställchen, die bei 135° sintern und gegen 140-143° unter schwacher Gasentwicklung eine hellgelbe Schmelze liefern. Das Addukt ist leicht löslich in Methylenchlorid, Essigester, Aceton, Benzol, schwerlöslich in Äther, Methanol. Man löst aus Methylenchlorid/Methanol auf die übliche Weise um und erhält farbl. Rhomben mit Zersp. 144-146° (Sintern 134°) unter Gasentwicklung. Es entsteht eine farbl. Schmelze, die bald wieder erstarrt, um gegen 160° erneut zu schmelzen.

f) Maleinsäureanhydrid

Zur ätherischen Lösung des Azomethinimins, aus 301 mg (1.0 mMol) N-Anilino-isoquinoliniumbromid bereitet, gab man 108 mg (1.1 mMol) Maleinsäureanhydrid in wenig Äther. Unter sofortiger Entfärbung der Lösung fielen einige mg amorphe, farbl. Flocken aus, die man verwarf. Das Filtrat wurde bis auf etwa 5 ccm eingedampft. Die ausgefallenen hellgelben Kristalle wogen 200 mg (63% d. Th.) und zersetzten sich unter Gasentwicklung bei 241°; auch bei weiterem Erhitzen entwickelt sich noch Gas, ohne daß die schwarze Masse zu einer Flüssigkeit zusammenschmilzt. Das Addukt ist schwerlöslich in Äther, leichter löslich in Methylenchlorid oder Benzol. Es kann aus Acetonitril oder Methanol umgelöst werden. Hierbei tritt jedoch teilweise Zersetzung ein. Schonendes Umkristallisieren gelingt durch Auflösen in viel Äther und Einengen bei Raumtemp. im schwachen Vakuum. Zersp. der reinen, farbl. Kristalle 243° mit den oben geschilderten Zersetzungsphänomenen.

A₆₄ 3.435 mg Substanz ergaben 9.068 mg CO₂ und 1.420 mg H₂O
 2.957 mg Substanz ergaben 0.238 ccm N₂ bei 24° und 721 Torr

C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ (318.34)	Gef.:	C 72.04	H 4.625	N 8.78
	Ber.:	C 71.69	H 4.43	N 8.80

Reaktion mit Essigsäureanhydrid

637 mg (2.0 mMol) wurden mit 4 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt, wobei unter Schwarzfärbung langsam Lösung erfolgte. Das überschüssige Acetanhydrid wurde im Ölpumpenvakuum abgezogen. Aus dem teerigen Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Äther und Methylenchlorid 126 mg (18% d. Th.) farbl. Acetylderivat mit Zersp. 268-270°. Die Verbindung ist

schwerlösl. in Äther und Essigester, lösl. in Methylenchlorid und kann aus Acetonitril umkristallisiert werden. Zersp. der reinen Verbindung 270°.

A₇₅ 4.640 mg Substanz ergaben 0.340 ccm N₂ bei 25° und 707 Torr

C₂₁H₁₆N₂O₄ (360.38) Gef.: N 7.80

Ber.: N 7.76

Oxydation mit Kaliumpermanganat

637 mg (2.0 mMol) Maleinsäureanhydrid-Addukt wurden in 20 ccm gesättigter Sodalösung unter Erwärmen gelöst und in der Siedehitze im Verlauf von 150 Min. anteilweise mit 3.40 g Kaliumpermanganat versetzt, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach Erkalten wurde vom Braunstein abgesaugt, mit wenig heißem Wasser nachgewaschen und mit Eisessig angesäuert. Da beim Stehen über Nacht nichts auskristallisierte, wurde 1 Woche mit Äther perforiert. Nach dem Vertreiben des Äthers und der Essigsäure blieben nur wenige Milligramm braungelbe Schmier zurück. Der Braunsteinschlamm wurde in schwefliger Säure aufgenommen, die Lösung mit Natriumacetat auf pH 4-5 gebracht und ebenfalls 1 Woche perforiert. Auch hier konnten nach dem Abziehen des Äthers und der Essigsäure nur wenig gelbe Schmier erhalten werden.

g) Phenylpropionsäure-äthylester

Das Imin aus 15.1 g (50 mMol) N-Anilino-isochinoliniumbromid schüttelte man in 250 ccm Methylenchlorid ein und fügte 10.4 g (60 mMol) Phenylpropionsäure-äthylester hinzu. Nach 2tägigem Aufbewahren engte man die dunkelrote Lösung auf etwa 25 ccm ein, gab 25 ccm Methanol zu und kochte das restliche Methylenchlorid heraus, wobei 11.3 g (57% d. Th.) farbl. feine Kristalle des Addukts mit Schmp. 202-204° ausfielen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Acetonitril (Schmp. 206.5-207.5°) wurde analysiert:

A₇₀ 3.027 mg Substanz ergaben 8.762 mg CO₂ und 1.550 mg H₂O

2.947 mg Substanz ergaben 0.197 ccm N₂ bei 24° und 717 Torr

C₂₆H₂₂N₂O₂ (394.49) Gef.: C 78.99 H 5.73 N 7.24

Ber.: C 79.16 H 5.62 N 7.10

Reaktion mit konz. Salzsäure

1.00 g Addukt wurde unter Erwärmen in 50 ccm Dioxan gelöst und mit 10 ccm konz. Salzsäure 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Schon nach wenigen Minuten färbte sich die Lösung dunkel und zeigte blaue Fluoreszenz. Man neutralisierte

mit Sodalösung, schüttelte mit Methylenchlorid aus und trocknete mit Natriumsulfat. Bei 100-105° Badtemp./14 Torr destillierten 152 mg einer farbl. Flüssigkeit, deren Geruch auf Acetophenon (50%) deutete. Dies wurde bestätigt durch Vergleich des IR-Spektrums mit dem eines authentischen Präparats. Darüber hinaus wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Zersp. 248°) hergestellt. Der Destillationsrückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen; dann setzte ich Methanol zu und kochte das Methylenchlorid heraus: 159 mg grünlichbraune Kristalle, die bei 360° noch nicht geschmolzen waren. Ab 300° färbte sich die Substanz dunkler. Die Lösung in Methylenchlorid fluoresziert deutlich. Aus der methanolischen Mutterlauge wurden keine weiteren Kristalle erhalten.

Bei der beschriebenen Zersetzung des Addukts entsteht weder Anilin noch Isochinolin, da die Destillation des Methylenchloridauszugs nur Acetophenon ergab, auch wenn aus alkalischer Lösung ausgeschüttelt wurde. Des weiteren wurde kein N-Anilino-isochinoliniumsalz nachgewiesen; beim Zusatz von Alkali zur sauren Verseifungslösung trat nämlich keine Rotfärbung auf. Auch Benzoessäure fand sich nicht.

Anlagerung von Acetylendicarbonsäuredimethylester

395 mg (1,0 mMol) Phenylpropiolester-Addukt wurden in 25 ccm Äther und 10 ccm Methylenchlorid gelöst und mit 156 mg (1,1 mMol) Acetylendicarbonsäuredimethylester über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Das Lsm. wurde abdestilliert, der Rückstand mit 5 ccm Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und zweimal aus Methanol/Methylenchlorid umgelöst: 374 mg (65% d. Th., berechnet auf eine Additionsverbindung 1:1) farbl. Kristalle mit Schmp. 237,5-240°. Nach weiterem Umlösen schmolz ein Analysenpräparat bei 239-241°.

A₇₆ 3.378 mg Substanz ergaben 8,880 mg CO₂ und 1,670 mg H₂O

3.420 mg Substanz ergaben 0,167 ccm N₂ bei 27° und 730 Torr

C₃₂H₂₈N₂O₆ (536,59) Gef.: C 71,74 H 5,53 N 5,33

Ber.: C 71,63 H 5,26 N 5,22

h) Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Die ätherische Lösung von 10 mMol des Isochinolin-phenylimins wurde mit 3,12 g (22 mMol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester versetzt. Schon nach 1 Minute war die Lösung hellrot und klar, dann wurde die Mischung innerhalb weniger Minuten dunkel. Nach Aufbewahren über Nacht goß man von einem ge-

ringen unlöslichen Anteil ab und entfernte das Lsm. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid/Alkohol aufgenommen; nach Herauskothen des Methylenchlorids erhielt ich 965 mg (19% d. Th.) fast farbl. feine Kristalle mit Zersp. 231-235°. Auf gleiche Weise ist die Verbindung umzulösen. Die Analyse zeigt ein Additionsverhältnis 1:2 an. Die Rast-Bestimmung ergab für das Mol.-Gew. die Werte 496 und 495 (Campher).

A₅₇ 3.314 mg Substanz ergaben 7.801 mg CO₂ und 1.460 mg H₂O
 2.562 mg Substanz ergaben 0.132 ccm N₂ bei 25° und 719 Torr
 C₂₇H₂₄N₂O₈ (504.51) Gef.: C 64.24 H 4.93 N 5.58
 Ber.: C 64.28 H 4.79 N 5.55

Mit einem größeren Überschuß an Acetylenester ist keine wesentliche Erhöhung der Ausbeute zu erreichen: Das aus 6.02 g (20 mMol) N-Anilino-isochinoliniumbromid freigesetzte Imin versetzte man mit 14.2 g (100 mMol) Acetylendicarbonsäuredimethylester. Die Reaktion verlief, wie oben beschrieben, und ergab 2.10 g (21% d. Th.) Addukt mit Zersp. 241-243°.

4. 1,3-Additionen des Isochinolin-(p-chlorphenyl)-imins

a) Phenylisocyanat

Die ätherische Lösung des Azomethinimins aus 336 mg (1.0 mMol) N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid (erhalten durch Auflösen in Wasser und Zusatz von Sodalösung analog S. 78) versetzte man mit 131 mg (1.1 mMol) Phenylisocyanat. Sofort hellte sich die Farbe auf und erreichte nach 1-2 Min. einen hellgelben Ton. Nach etwa 5 Min. kristallisierten aus der Lösung 371 mg (99% d. Th.) farbl. Addukt mit Zersp. 176°. Nach Umlösen aus Acetonitril wurde analysiert:

A₆₁ 3.374 mg Substanz ergaben 8.765 mg CO₂ und 1.350 mg H₂O
 2.907 mg Substanz ergaben 0.301 ccm N₂ bei 25° und 709 Torr
 C₂₂H₁₆N₃OCl (373.85) Gef.: C 70.89 H 4.48 N 11.06
 Ber.: C 70.68 H 4.31 N 11.24

b) Phenylsenföl

Zu der ätherischen Lösung des Azomethinimins aus 336 mg (1.0 mMol) N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid fügte man 270 mg (2.0 mMol) Phenylsenföl. Nach 10 Min. war eine deutliche Farbaufhellung zu erkennen; nach 1 Stde. war die Lösung gelborange. Beim Abdestillieren des Äthers kristallisierte das Addukt,

das mit einigen ccm Äther aufgeschlämmt und abgesaugt wurde: 331 mg (85% d. Th.) hellgelbe Kristalle mit Zersp. 135-138°. Umgelöst wird aus Acetonitril unter Einengen i. Vak. bei Raumtemperatur. Die farbl. Kristalle zersetzen sich unscharf. Bei langsamem Aufheizen sintert die Substanz unter Rotfärbung schon ab 115° und ist gegen 130° zu einer rotbraunen Flüssigkeit geschmolzen. Bei raschem Erhitzen zersetzt sich die Verbindung bei 137-139°.

A₆₂ 3.068 mg Substanz ergaben 7.619 mg CO₂ und 1.110 mg H₂O
3.643 mg Substanz ergaben 0.353 ccm N₂ bei 27° und 731 Torr

C₂₂H₁₆N₃ClS (389.91) Gef.: C 67.77 H 4.05 N 10.60
Ber.: C 67.77 H 4.14 N 10.78

c) Acenaphthylen

Die ätherische Iminlösung aus 3.36 g (10 mMol) N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid versetzte man mit 3.80 g (25 mMol) Acenaphthylen in wenig Äther. Die Mischung hellte sich nicht wesentlich auf. Nach 4 Tagen wurde der Äther bis auf 20 ccm abgezogen, der Rückstand mit 10 ccm Acetonitril versetzt und der restliche Äther herausgekocht. Die abgeschiedenen hellgelben Kristalle wurden abgesaugt: 175 mg (4.3% d. Th.) mit Zersp. 184-190°. Nach Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol lag der Zersp. der reinen Substanz bei 195.5-196.5°.

A₆₉ 2.573 mg Substanz ergaben 0.166 ccm N₂ bei 26° und 732 Torr

C₂₇H₁₉N₂Cl (409.93) Gef.: N 7.09
Ber.: N 6.89

Nach 3wöch. Aufbewahren der Mutterlauge hatten sich am Boden des Gefäßes große, hellgelbe Säulen abgeschieden, die man absaugte und aus Methylenchlorid/Methanol umlöst; 855 mg farbl. watteartige Kristalle (unlös. in verd. Salzsäure) mit Zersp. 185-186°. Die Mischprobe mit obiger 175mg-Fraktion zeigte starke Depression; Zersetzungsereich 169-177°. Vermutlich handelt es sich um diastereomere Addukte; die Gesamtausbeute beträgt 21%.

A₈₅ 2.426 mg Substanz ergaben 7.092 mg CO₂ und 1.060 mg H₂O
3.770 mg Substanz ergaben 0.228 ccm N₂ bei 26° und 729 Torr

C₂₇H₁₉N₂Cl (406.93) Gef.: C 79.78 H 4.89 N 6.62
Ber.: C 79.70 H 4.71 N 6.89

d) Maleinsäure-dimethylester

Zu 25 mMol freiem Imin in 225 ccm Methylenchlorid fügte man 4,32 g 30 mMol) Maleinsäuredimethylester in 10 ccm Methylenchlorid. Nach $\frac{1}{2}$ Sde. war die Lösung hellrotbraun, nach 2 Stdn. hellrot. Die Additions-geschwindigkeit ist deutlich geringer als bei Fumarsäure-dimethylester. Die nach Aufbewahren über Nacht orangegelbe Lösung engte man auf 10 ccm ein, worauf sich eine fast farbl. Kristallkruste abschied. 5,08 g (51% d. Th.) mit Schmp. 163-165° (Sintern 160°). Nach Zugabe von 20 ccm abs. Äthanol und Heraus-kochen des Methylenchlorids fielen noch 880 mg (9% d. Th.) farbl. Kristalle mit Schmp. 161-165° (Sintern 154°) aus. Das Addukt schmolz unter Rotfärbung, die beim Wiedererstarren auf hellgelb zurückging. Beim Wiederholen des Schmp. war eine Depression von 3-4° zu beobachten, was auf geringfügige Zersetzung deuten dürfte. Das Addukt ist leicht löslich in Methylenchlorid, Benzol, löslich in Essigester, Acetonitril, schwerlöslich in Äther, Äthanol, Methanol, verd. Salzsäure. Zum Umlösen eignet sich Aufnehmen in Methylenchlorid, Zugabe von Methanol und Heraus-kochen des ersteren. Man erhält so farbl. Blättchen mit Schmp. 166,5-167°.

A₈₈ 2.505 mg Substanz ergaben 0.158 ccm N₂ bei 31° und 723 Torr

C₂₁H₁₉N₂O₄Cl (398.86) Gef.: N 6.73

Ber.: N 7.02

e) Fumarsäure-dimethylester

Das freie Imin aus 8.39 g (25 mMol) N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid in 225 ccm Methylenchlorid versetzte man mit 4,32 g (30 mMol) Fumarsäure-dimethylester in 20 ccm Methylenchlorid. Nach $\frac{1}{4}$ Sde. war schon Aufhellung zu bemerken; am nächsten Tag war die Lösung gelborange. Man entfernte das Lsm. bis auf 10 ccm und fällte mit äthanolischer Pikrinsäure 11.1 g (71% d. Th.) gelbes Pikrat, aus dem mit verd. Natronlauge/Methylenchlorid 6.14 g (87% d. Th., bezogen auf das Pikrat) farbl. Kriställchen mit Schmp. 169-172° (Sintern 166°) erhalten wurden. Die Verbindung ist leicht lösl. in Methylenchlorid, Benzol, Aceton, Essigester, schwerlösl. in Äther, Methanol. Umlösen aus Methylenchlorid lieferte farbl. Rhomben mit Schmp. 178-179,5° (Sintern 175°).

Reaktion mit Acetanhydrid:

300 mg Addukt wurden mit 2 ccm Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt; schon ca. 10 Min. nach dem Vermischen war die Lösung homogen. Man zog bei 70° Badtemp./14 Torr das überschüssige Acetanhydrid ab, löste das

dunkle Öl in Methylenchlorid und kochte dieses unter tropfenweiser Zugabe von Methanol heraus; 290 mg (88% d. Th.) farbl. feine Kristalle mit Schmp. 224-226°. Nach mehrmaligem, auf gleiche Weise durchgeführtem Umlösen wurde analysiert:

A₉₀ 3.646 Substanz ergaben 0.206 ccm N₂ bei 23° und 719 Torr

C₂₃H₂₁N₂O₅Cl (440.90) Gef.: N 6.16

Ber.: N 6.35

Reaktion mit p-Toluolsulfochlorid

500 mg Addukt löste man in 3 ccm reinem Pyridin und gab 381 mg (2 mMol) Tosylchlorid zu. Am nächsten Tag setzte man 5 Tropfen Wasser zur Hydrolyse des überschüssigen Tosylchlorids zu und bewahrte wieder 24 Stdn. auf. Die Mischung wurde dann auf 10 g Eis und Eiswasser gegossen, wobei das farbl. Produkt ausfiel, das nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen 685 mg (99% d. Th.) wog. Der Zersp. lag bei 231-233° (ab 210° zunehmende Braunfärbung). Die Verbindung ist leicht löslich in Methylenchlorid, löslich in Essigester, Aceton, Benzol, schwerlöslich in Äther, Methanol. Durch Lösen in Methylenchlorid, Zugabe von Methanol und Herauskothen des ersteren wird umkristallisiert. Man erhält so farbl., feine Nadeln mit Zersp. 234-236°.

A₈₉ 3.257 mg Substanz ergaben 0.142 ccm N₂ bei 25° und 719 Torr

C₂₈H₂₅N₂O₆ClS (553.05) Gef.: N 4.72

Ber.: N 5.07

f) Acrylnitril

Die aus 336 mg (1.0 mMol) N-(p-Chloranilino)-isochinoliniumbromid erhaltene ätherische Lösung des Imins wurde mit 58.3 mg (1.1 mMol) Acrylnitril versetzt. Nach 30 Min. war die Lösung durchsichtig rot, nach 2 Stdn. gelb. Nach Aufbewahren über Nacht und Abdampfen des Äthers erhielt man ein braunes Öl, das nicht kristallisierte. Das Addukt wurde deshalb als Pikrat isoliert und zur Analyse gebracht: 356 mg (66% d. Th.) gelbe Kriställchen mit Zersp. 212°.

A₆₃ 3.453 mg Substanz ergaben 6.820 mg CO₂ und 1.020 mg H₂O

3.415 mg Substanz ergaben 0.489 ccm N₂ bei 24° und 717 Torr

C₂₄H₁₇N₆O₇Cl (536.91) Gef.: C 53.90 H 3.30 N 15.53

Ber.: C 53.69 H 3.19 N 15.65

11.7 g (21.8 mMol) Pikrat schüttelte man mit verd. Natronlauge/Methylenchlorid

und erhielt nach Abziehen des Lsm., Zugabe von 5 ccm Äther und Absaugen des Kristallbreis 5.18 g (77% d. Th., berechnet auf das Pikrat) hellbraune Kriställchen mit Zersp. 186-188° (Sintern 180°). Die Verbindung ist leicht löslich in Methylenchlorid, Aceton, schwerlöslich in Äther, Methanol. Umlösen aus Methylenchlorid/Methanol ergab farbl. Flitter mit Zersp. 198.5-199.5° (Sintern 197°).

5. 1,3-Additionen des Isochinolin-(p-nitrophenyl)-imins

a) Das freie Imin

1.04 g (3 mMol) N-(p-Nitranilino)-isochinoliniumbromid wurden in 250 ccm warmem Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Eisessig gelöst, filtriert und mit 50 ccm gesättigter Sodalösung versetzt. Das ausgefallene Imin nahm man in 100 ccm Methylenchlorid auf, trocknete mit Natriumsulfat, filtrierte und setzte der dunkelroten Lösung 200 ccm Äther zu. Nach einigen Minuten schieden sich 566 mg (71% d. Th.) karminrote Kriställchen mit Zersp. 201-202° (Sintern 199°) aus. Einengen der Mutterlauge auf 5 ccm und Zugabe von 15 ccm Äther gab eine zweite Fraktion (175 mg = 22% d. Th.) mit Zersp. 196-200° erhalten. Auflösen in Methylenchlorid und Ausfällen mit Äther änderte den Zersp. nicht mehr. Er ist abhängig von der Erhitzungsgeschwindigkeit; bei langsamem Aufheizen wird er 3-4° tiefer gefunden. Die Verbindung ist leicht löslich in Methylenchlorid, Chloroform, löslich in Äthanol, Benzol, fast unlöslich in Äther, unlöslich in Wasser.

A₇₄ 3.305 mg Substanz ergaben 8.260 mg CO₂ und 1.260 mg H₂O
3.416 mg Substanz ergaben 0.511 ccm N₂ bei 25° und 712 Torr
C₁₅H₁₁N₃O₂ (265.27) Gef.: C 68.20 H 4.27 N 16.05
Ber.: C 67.91 H 4.18 N 15.84

b) Imin und Phenylpropiolsäureäthylester

265.3 mg (1.0 mMol) Imin wurden in 25 ccm Methylenchlorid mit 191.5 mg (1.1 mMol) Phenylpropiolsäure-äthylester versetzt. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemp. wurde die nur geringfügig aufgehellte Lösung auf 2 ccm eingengt, 5 ccm Methanol zugefügt und das Methylenchlorid herausgedampft: 272 mg (62% d. Th.) hellgelbe Kriställchen mit Zersp. 283-285°. Das Umlösen erfolgte auf gleiche Weise; der Zersp. stieg jedoch nicht.

A₉₄ 2.678 mg Substanz ergaben 0.240 ccm N₂ bei 23° und 729 Torr
C₂₆H₂₁N₃O₄ (439.48) Gef.: N 9.91
Ber.: N 9.56

Literaturverzeichnis

- (1) F. Wimmer, Dissertation, München 1959
- (2) R. Grashey, unveröffentlicht
- (3) R. Huisgen und H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. 586, 84 (1954)
- (4) K. v. Auwers und K. Schwegler, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1211 (1920)
- (5) Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 660
- (6) K. Fries, Liebigs Ann. Chem. 454, 306 (1927)
- (7) K. v. Auwers, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1336 (1910)
- (8) H. Milrath, Mh. Chem. 29, 929 (1908)
- (9) L. J. Bellamy, "Ultrarotspektrum und Chemische Konstitution"
- (10) A. Vilsmeier und A. Haack, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 119 (1927)
- (11) G. F. Smith, J. chem. Soc. (London) (1954), 3842
- (12) J. Meisenheimer und A. Diedrich, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1715 (1924)
- (13) K. v. Auwers und M. Duesberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1179 (1920)
- (14) I. M. Barclay, N. Campbell, und G. Dodds, J. chem. Soc. (London) (1941) 113
- (15) "D'Ans-Lax", Berlin 1949, S. 1196
"Landolt-Börnstein", Berlin 1923, S. 987
- (16) K. A. Jensen und A. Friediger, C. A. 1945, 20687; C. 1944, I, 416
- (17) N. F. Hall und J. B. Conant, J. Amer. chem. Soc. 49, 3047 (1927)
- (18) H. Lemaire und H. J. Lucas, J. Amer. chem. Soc. 73, 5198 (1951)
- (19) S. Veibel, K. Eggerson und S. C. Linholt, Acta Chem. Scand. 6, 1066 (1952)
- (20) P. Jacobson und L. Huber, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 660 (1908)
- (21) L. Gattermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1219 (1890)
- (22) J. Kozak und A. Kalmus, C. 1934, I, 3595
- (23) F. C. Cooper und M. W. Partridge, J. chem. Soc. (London) (1954), 3429
- (24) K. Butler und M. W. Partridge, J. chem. Soc. (London) (1959), 2396
- (25) H. Lindemann und A. Mühlhaus, Liebigs Ann. Chem. 446, 1 (1926)
- (26) H. Lindemann und A. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 449, 63 (1926)
- (27) P. L. Pickard und G. W. Polly, J. Amer. chem. Soc. 76, 5169 (1955)
- (28) B. Pawlewski, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2384 (1903)
- (29) E. Mohr, J. prakt. Chem. (2) 80, 521 (1909)
- (30) E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1495 (1958)
- (31) R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur und H. Leitermann, Angew. Chem. (1960),
416
- (32) R. Huisgen und P. Laur, unveröffentlicht
- (33) Th. Zincke und G. Weißpennig, Liebigs Ann. Chem. 396, 103 (1913)

- (34) W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 438, 115 (1924)
- (35) H. M. Randall, "Infra-red Determination of Organic Structures"
- (36) Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 165
- (37) R. Schupp und R. Mecke, Z. Elektrochem. angew. physikal. Chemie 52, 59 (1948)
R. Mecke und K. Rosswog, Angew. Chem. 66, 75 (1954)
- (38) L. Hartshorn und D. A. Oliver, Proc. Roy. Soc. (London) A 123, 664 (1929)
R. Mecke und K. Rosswog, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. phys. Chemie 60, 47 (1956)
- (39) G. Hedestrand, Z. physikal. Chemie B, 2, 428 (1929)
- (40) P. C. Markunas und J. A. Riddick, Analytic. Chem. 23, 337 (1951)
- (41) A. Reißert und F. Grube, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3712 (1909)
- (42) Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 646
- (43) P. Grammaticakis, Bull. Soc. chim. France (1953), 207
- (44) G. Jacini, Gazz. chim. ital. 73, 306 (1943)
- (45) Org. Syntheses 20, 66 (1940)

Lebenslauf

Am 4. Januar 1932 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Nikolaus Bast und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Müller in Kaiserslautern geboren.

Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule in Kaiserslautern und anschließend die dortige Oberrealschule, wo ich im August 1951 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1951/52 begann ich mein Studium an der Universität München als Lehramtskandidat für die naturwissenschaftlichen Fächer, wechselte jedoch schon im folgenden Semester zur Chemie über. Im Mai 1956 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im September 1958 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seit Oktober 1958 arbeitete ich im Institut für Organische Chemie der Universität München unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Huisgen an der Diplom- und Doktorarbeit. Ab Mai 1961 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft tätig, um im Oktober 1961 mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut zu werden.

